

der Blutgefäßgeschwülste. Virch. Arch. Bd. 157. — Derselbe, Beitrag zur Metastasenbildung sonst gutartiger Geschwülste. Zieglers Beitr. Bd. 40, 1907. — Colmers, Blutgefäßendtheliome des Penis. Zieglers Beitr. Bd. 34. — Frattin, Guiseppe, Contributo alla nozione degli endotheliomi dei vasi sanguini. Archivio per le scienze med. vol. XXV, 1901. — Hedinger, Die Blutgefäßendtheliome der Struma. Frankf. Ztschr. Bd. 3, H. 3. — Krompecher, Über die Geschwülste, insbesondere die Endotheliome des Hodens. Virch. Arch. Bd. 151. — Langhans, Kasuistische Beiträge zur Lehre von Gefäßgeschwülsten. Virch. Arch. Bd. 75, 1879. — Limacher, Über Blutgefäßendtheliome der Struma. Virch. Arch. Suppl.-Bd. 152. — Maurer, Inaug.-Diss., Halle. — Muthmann, Über einen Fall von myelogenem Hämangiom. Virch. Arch. Bd. 172, 1903. — Nauwerk, Über einen Fall von zentralem hyperplastischem Kapillarangiom des Oberschenkels. Virch. Arch. Bd. 141. — Oberndorfer, Multiplizität von Tumoren. Münch. Med. Wschr. Nr. 31, 1907. — Pleetz, Demonstration eines Angioms der Wirbelsäule. — Saltikow, Über das Angiom der Wirbelsäule. Verhdl. d. D. Path. Ges. 1909. — Schöne, Über einen Fall von myelogenem Hämangiom des Os occipitale. Zieglers Beitr. Bd. 7, 1903. — Steudener, Beiträge zur Onkologie. Virch. Arch. Bd. 42. — Wassilieff, Zur Frage von Hämendothelioma angio-plasticum. Frankf. Ztg. 1911, Bd. 7. — Winternitz u. Boggs, A unique coincidence of multiple subcutaneous Haemangio-Endothelioma. Multiple Lymphoangioendothelioma of the Intestinaltract und multiple Polypi of the Stomach undergoing malignant Changes, associated with generalizd Vascular Sclerosis and Cirrhosis of the Liver. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital Baltimore, vol. XXI, 1910. — Zetkin, Über das Hämangioendotheliom des Knochenmarks. Annalen des städtischen allg. Krankenhauses zu München Bd. 14, 1906—1908.

## XXII.

### Über das parenchymatöse Leberkarzinom (Carcinoma hepatis parenchymatosum s. hepatocellulare).

(Aus dem Pathologischen Institute zu Berlin.)

Von

Dr. Viktor Mirolubow,

Prosektor und Privatdozent an der Kaiserlichen Universität in Tomsk (Sibirien).

(Hierzu 2 Textfiguren.)

Als parenchymatöses Leberkarzinom bezeichnet man gegenwärtig ein malignes Blastom von epithelialem Typus, welches aus den Zellen des Leberparenchyms entsteht. In diesem Sinne wird das parenchymatöse Leberkarzinom der andern Form von primärem Karzinom gegenübergestellt, die sich aus dem Epithel der Gallenwege entwickelt.

Die Frage des primären parenchymatösen Leberkarzinoms ist, trotz der scheinbaren Einfachheit, in Wirklichkeit sehr kompliziert. Sie ist in vieler Beziehung mit der Lehre der malignen epithelialen Blastome überhaupt und der primären Epitheliome der Leber insbesondere verknüpft.

Während der letzten 50 bis 55 Jahre erschien über das primäre Leberkarzinom eine umfangreiche Literatur. Im Jahre 1901 hat Eggel 230 Arbeiten über diese Frage gesammelt <sup>1)</sup>. Seit jener Zeit wird diese Literatur bis auf den heutigen Tag

<sup>1)</sup> Eggel, Dr. Hugo, Über das primäre Karzinom der Leber. Zieglers Beitr. Bd. 30, 1901, S. 506. Der Verf. sammelte die Literatur, mit dem Jahre 1861 beginnend, von der Arbeit

ununterbrochen durch neue Untersuchungen ergänzt, und erst die neuesten Arbeiten geben nach der zutreffenden Ansicht von Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> Anhaltspunkte für eine genauere Definition der Tatsache des Vorkommens von primärem Karzinom in der Leber sowohl als auch der Modifikationen dieser Geschwulst. Die einander widersprechenden Ansichten, welche in der Literatur des in Rede stehenden Gegenstandes zum Ausdruck kommen, gruppieren die Autoren um folgende Fragen herum:

1. Aus welchen Zellen entsteht das primäre Karzinom: aus den Leberzellen oder aus dem Epithel der Gallenwege?

2. Gibt es irgend ein wesentliches histologisches Merkmal, welches die Einteilung der primären malignen Leberepitheliome in maligne multiple Adenome und wahre Karzinome rechtfertigt?

3. Nimmt das Leberkarzinom von einer oder von mehreren Stellen seinen Ausgang?

4. Sind es die gewöhnlichen oder die hyperplasierten Leberzellen, die den Ausgangspunkt der Neubildung bilden, und gibt es Übergangsformen zwischen Hyperplasie der Lebersubstanz, gutartigen Adenomen derselben und Karzinomen?

5. Welche Beziehung besteht zwischen Zirrhose und malignen Epitheliomen der Leber<sup>2)</sup>?

Schon an der Hand dieser fünf Punkte kann man sehen, wie kompliziert die Frage des primären Leberkarzinoms überhaupt und des parenchymatösen Leberkarzinoms insbesondere ist. Diese Kompliziertheit nimmt aber noch zu, wenn man in Betracht zieht, erstens daß die aufgestellten Fragen von den verschiedenen Autoren auch jetzt noch verschieden beantwortet werden, und zweitens, daß diese Fragen nicht alle Richtungen des Gegenstandes umfassen.

In den Arbeiten von Huguenin<sup>3)</sup>, Yamagiva<sup>4)</sup> und Stromayer<sup>5)</sup>, die in der neuesten Zeit erschienen sind, sind neue Eigentümlichkeiten des primären parenchymatösen Leberkarzinoms hervorgehoben und einige neue Gesichtspunkte in bezug auf die Struktur und die Entwicklung dieser Geschwulst zum Ausdruck gebracht. Davon wird an der betreffenden Stelle noch ausführlicher die Rede sein.

Es ist klar, daß die Frage des primären parenchymatösen Leberkarzinoms

---

von Frerichs ab. Aber auch vor dieser Zeit hatte sich für das parenchymatöse Leberblastom Rokitsansky interessiert (vgl. Aschoff, Path. Anat., Jena 1911, 2. Bd., S. 866).

<sup>2)</sup> Dr. Max Goldzieher und Dr. Zoltan von Bókay, Der primäre Leberkrebs. Virch. Arch. Bd. 202, 1911, S. 75.

<sup>3)</sup> Huguenin, Über multiple primäre Karzinome der adenomatösen Leber. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1911, Nr. 6.

<sup>4)</sup> Yamagiva, Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms („Hepatoma“). Virch. Arch. 1911, Bd. 206.

<sup>5)</sup> Stromayer, Ein eigenartiger Fall von primärem Leberparenchymkarzinom. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1912, Nr. 1.

trotz der „unübersehbaren“ (nach einem Ausdrucke Stromayers) Kasuistik neues Material erheischt, dessen Studium auf die noch zahlreichen dunklen Seiten des Gegenstandes Licht werfen und die Ansichten der Forscher zur gewünschten Einheitlichkeit bringen könnte. Natürlich muß dies der fernen Zukunft vorbehalten bleiben. Nichtsdestoweniger bringt uns jeder neue Fall, der ein neues, wenn auch anscheinend unwesentliches charakteristisches Merkmal der Neubildung darbietet, sowie jeder neue Gedanke über die Struktur und Entwicklung derselben einen Schritt näher zur Lösung der gestellten Frage.

Von diesen Erwägungen ausgehend, möchte ich drei weitere Fälle von primärem, parenchymatösem Leberkarzinom veröffentlichen. Zwei Fälle habe ich in Tomsk (Sibirien) beobachtet, der dritte Fall wurde mir von Herrn Geheimrat Orth im Pathologischen Institute zu Berlin in der lebenswürdigsten Weise zum Zwecke des Studiums überlassen.

Fall 1. Stefan Sch., 46 Jahre alt, geboren im Gouvernement Tobolsk (Sibirien), wohnhaft zu Tomsk. Hereditärer Alkoholiker, war bereits seit der Jugend dem Trunke ergeben. Nichtsdestoweniger blieb er bis zum 44. Lebensjahre vollkommen gesund. Im Jahre 1900 stellte sich bei ihm einmal Aszites ein, der aber wieder verschwand. Ende 1901 trat der Aszites wieder auf und ging mit hochgradiger Atemnot einher. Im März 1902 wurde der Patient in die therapeutische Fakultätsklinik der Universität aufgenommen.

Status praesens. Körperlänge 179 cm, Körpergewicht 76 kg. Ernährung herabgesetzt. Abdomen vorgestülpt, fluktuiert; Venen am Abdomen und an der Brust erweitert. Gefäße hart. A. temporalis geschlängelt. Untere Grenze der rechten Lunge um 1 Rippe erhöht; Herzgrenzen erweitert.

Am 22. März 1902 wurden aus der Bauchhöhle etwa 5 l seröser Flüssigkeit abgelassen, wobei festgestellt wurde, daß die Milz sich vom 3. Interkostalraum  $11\frac{1}{2}$  cm nach unten erstreckte. Nach der Punktion stellte sich Ödem der rechten Seite des Hodensackes und des Gliedes sowie Schmerzhaftigkeit in der Gegend des rechten Leistenringes ein. Vom 27. März bestanden in der Gegend der Punktion zunächst Rötung, dann kleine Pusteln. Abendtemperatur am 26. März 38,5, am 1. April 1902 39,5. Das Fieber blieb bis unmittelbar zum Tode bestehen, der am 5. April unter Erscheinungen von Herzschwäche erfolgte.

Sektion am 8. April 1902 (Prof. Th. Romanow). Prot.-Nr. 1313.

Körperbau ziemlich gut. Ernährungszustand herabgesetzt. Haut blaß. Die Skleren zeigen unbedeutenden gelblichen Schimmer. Abdomen zeigt geringe Fluktuation. Auf demselben sind 5 unregelmäßige Narben und 2 Borken zu sehen, die den Stellen der früheren Punktionen entsprechen.

Schädelhöhle und Hals weisen nichts Besonderes auf.

Brustkorb etwas faßförmig. Lungen hyperämisiert und ödematös. In den unteren Lappen etwas verhärtet, für Luft aber durchgängig. Herzmuskel gelblich, etwas welk, sonst unverändert.

In der Bauchhöhle etwa 7 l trüber, rötlichbrauner, seröser Flüssigkeit mit Fibrinflocken und Eiterkörperchen in ziemlich bedeutender Quantität; es sind auch rote Blutkörperchen zu sehen.

Von seiten des Peritonäums ist an den Punktionsstellen keine Reaktion zu sehen. Omentum stark hyperämisiert, nach oben zu verdrängt. Peritoneum viscerales hyperämisiert, matt, mit Flimmermembranen bedeckt, Darmschlingen miteinander verlötet.

Milz 21 : 12 : 5 cm, leicht verhärtet, von dunkler Kirschfarbe; auf der Schnittfläche sind die Trabekeln deutlich zu sehen.

Nieren: Kortikalschicht etwas aufgequollen, von graugelblicher Farbe. Tubuli recti hyperämisiert, Pyramiden blaßrot. Blasenschleimhaut blaß.

**Verdauungstraktus:** Die Schleimhaut des Magendarmkanals weist irgendwelche Besonderheiten nicht auf. Auf dem Dickdarm und im Mesenterium ist ziemlich reichliche Fettablagerung vorhanden. Die Lymphknoten des Mesenteriums sind blaß und bis zur Größe eines Sperlingseies aufgequollen.

**Leber:** 23:19:7 cm. Oberfläche kleinhöckerig. Auf dem oberen Teile des rechten Lappens sitzt am hinteren Rande desselben eine weißlichgelbliche, rundliche Geschwulst von 8 cm im Durchmesser. Dieselbe ragt ungefähr 2 cm über der Oberfläche der Leber hervor und versetzt die Leberkapsel in Spannungszustand.

Bei der Palpation fluktuiert die Geschwulst etwas; auf der Schnittfläche erweist sie sich als aus einer graugelblichen, breiförmigen Masse bestehend, in der man unter dem Mikroskop fettig degenerierte, eckige Zellen von verschiedener Größe, gelbes Pigment und Zerfallsprodukte sehen kann.

4 cm nach vorn und rechts von der beschriebenen Geschwulst befindet sich ein zweiter hühnereigroßer Knoten, der dieselben Eigenschaften aufweist. Ein dritter Knoten von der Größe einer Walnuß sitzt in der Nähe des Lig. suspensorium, ungefähr in der Mitte der vorderen Oberfläche des rechten Leberlappens. Diese beiden Knoten sind von grünlich-gelblicher Farbe. Das Lebergewebe zeigt bei der Durchschneidung starke Krepitation. Die Schnittoberfläche ist kleinhöckerig, zeigt faserige Zwischenschichten zwischen den Prominenzen. Die Pfortader ist am Hilus frei. Gallenblase unverändert.

Auf der unteren Oberfläche des Diaphragmas fand man dort, wo dasselbe mit der Leber in Berührung kommt, einige kleine Knoten, von breiartiger Konsistenz, welche körnigen Zerfall und Zellen von epithelialem Typus enthielten.

**Epikrisis:** Atrophische Leberzirrhose und Adenom. Serös-fibrinöse, septische Peritonitis. Hochgradige Aufquellung der Leber.

#### Mikroskopische Untersuchung.

Die großen Geschwulstknoten waren zerfallen und boten auf den Schnittflächen meistens nekrotische Gewebspartien dar. Gleichzeitig begegnete man runden, aus Leberzellen bestehenden Inselchen, die durch ihr Aussehen an Drüsenbläschen erinnerten.

Einer eingehenden Untersuchung auf Schnitten wurde ein kleiner, runder Geschwulstknoten von etwa 8 mm im Durchmesser unterzogen. Derselbe befand sich inmitten von zirrhotisch verändertem Lebergewebe, von dem er durch eine auch für das unbewaffnete Auge sichtbare bindegewebige Kapsel abgegrenzt war.

#### I.

Der Knoten besteht aus polymorphen Zellen vom Lebertypus, die an den verschiedenen Stellen des Knotens verschieden angeordnet sind. In einigen randständigen Teilen desselben haben die Zellen die gewöhnliche Größe und Form, bilden aber statt der Lebertrabekeln parallele oder etwas bogenförmige Reihen, wobei von seiten der Kapsel des Knotens in die Dicke der Reihen faserige Züge verlaufen, welche die Zellreihen kreuzen und sie in unregelmäßige Teile teilen.

In andern, gleichfalls randständigen Teilen des Geschwulstknotens sind die Zellen, wenn sie auch den Lebertypus behalten und bisweilen sogar ziemlich große Fetttropfen enthalten, bedeutend kleiner, gleichsam abgeflacht oder gedehnt. Sie liegen in 3 bis 5 ziemlich regelmäßigen konzentrischen Reihen, die einander eng anliegen und an verschiedenen Stellen in ungleichem Grade gekrümmt sind. Zwischen den Zellreihen sind überall Spalten zu sehen. Je näher zur Mitte des Knotens, desto größer werden nicht selten nach und nach die abgeflachten Zellen, wodurch zwischen den randständigen atrophischen Zellen und den Zellen in der Mitte des Knotens zahlreiche Übergangs- bzw. Zwischenformen entstehen. Diese Sukzessivität kommt nicht nur in bezug auf die Größe der Zellen, sondern auch in bezug auf die Färbung ihrer Kerne zur Geltung.

## II.

Der größere zentrale Teil des Knotens ist aus Zellen aufgebaut, die gleichfalls den Lebertypus haben, aber bedeutend größer sind als die übrigen Leberzellen. Sie weisen größere, teils blasenförmige Kerne auf, die sich mit Hämatoxylin intensiver färben als gewöhnliche Leberzellen.

Aus diesen größeren Zellen entstehen innerhalb des Knotens ovale, längliche und lange Inselchen in Form von Zellenzügen. Die Inselchen sind voneinander durch feinste, bindegewebige Fasern, bisweilen durch Kapillaren abgesondert. Sie liegen gruppenweise, wobei in jeder Gruppe die Zelleninseln, von denen sie gebildet ist, mit ihren Längsdurchmessern in ein und derselben Richtung liegen, parallele oder gekrümmte Reihen bildend. Im Verhältnis zueinander liegen die erwähnten Inselgruppen bald unter Winkeln von verschiedener Größe, bald ungefähr parallel. Zwischen denselben kommen Gruppen von runden Figuren vor, die aus denselben vergrößerten Leberzellen aufgebaut sind. Von diesen Gruppen sind manche solid, andere haben in der Mitte Höhlen mit gelblichen Pigmentschöllchen. Voneinander sind sie gleichfalls durch zarte, bindegewebige Fasern oder durch Kapillaren getrennt. Nach den angegebenen Merkmalen muß man die runden Figuren als Querschnitte der oben erwähnten langen Zellenzüge deuten, um so mehr als sie ebenso wie die Züge gruppenweise angeordnet sind.

Sämtliche beschriebenen Gruppen von Zelleninseln sind zwar ohne bestimmte Planmäßigkeit durcheinander geworfen, voneinander jedoch deutlich zu unterscheiden. In den Zellen derselben sieht man fettige Infiltration, die bisweilen in hohem Grade ausgeprägt ist.

## III.

Auf Grund der mikroskopischen Untersuchung muß man die Struktur des Geschwulstknotens sich folgendermaßen vorstellen. Der größere zentrale Teil desselben ist aus langen Zellenzügen von ungefähr zylindrischer oder schnurartiger Form aufgebaut. Der Kürze wegen wäre es angebracht, sie einfach als Schnüre zu bezeichnen. Die Schnüre bestehen aus hypertrophierten Leberzellen und sind größtenteils solid. Bisweilen bilden sie in der Mitte Höhlen, die mit Galle gefüllt sind. Die Schnüre sind zu Bündeln gesammelt, die in verschiedenen Richtungen und ohne bestimmte Planmäßigkeit verlaufen. Infolgedessen zeitigen sie in ein und derselben Schnittebene verschiedene Schnitte: quere in Form von runden Figuren, schräge in Form von ovalen Figuren mit verschiedenen Durchmessern und längliche in Form von Zügen.

Die Wucherung des Knotens ging von dem Zentrum zur Peripherie vor sich. Darauf kann man aus der konzentrisch geschichteten Anordnung der randständigen Zellreihen und aus dem langgezogenen Aussehen der Zellen schließen. Vielleicht wurden in den Wachstumsprozeß des Knotens auch einige Gruppen der peripherischen Leberzellen mit hineingezogen, worauf man aus den Übergangsformen schließen kann. Einen direkten Übergang der Leberzellen in die Geschwulst sieht man hier nicht, da sämtliche Übergangsgruppen der Leberzellen voneinander sowohl als auch von den Gruppen der Geschwulstzellen durch Kapillaren und dünne, faserige Zwischenschichten getrennt sind.

Außerdem kann man nicht in Abrede stellen, daß einige Übergangsformen auch aus den hypertrophischen Zellen entstanden sein können, und zwar dank dem energischeren Wachstum der zentralen Teile des Geschwulstknotens. Die zentralen Zellen drückten hierbei auf die nächsten Reihen ihrer Nachbarn, diese

letzteren drückten wiederum auf die folgenden Reihen usw. Diese Möglichkeit rein mechanischer Einflüsse auf die Bildung der Übergangsformen zwischen den zentralen und peripherischen Zellen des Knotens erschwert die Definition ihrer wirklichen Anteilnahme am Wachstum der Geschwulst, weil die Frage entsteht, ob nicht die Übergangsformen vergrößerte Leberzellen sind, oder ob man sie als komprimierte Zellen der Geschwulst selbst betrachten muß. Diese Frage entsteht auch in bezug auf die randständigsten Zellen des Knotens, da zwischen denselben und den vorangehenden Zellen, trotzdem viele der randständigsten Zellen kleiner als die Leberzellen sind, scharfe Grenzen weder hinsichtlich der Größe noch hinsichtlich der übrigen Eigenschaften vorhanden sind.

Es ist mir nicht gelungen, einen Zusammenhang zwischen diesen randständigen Zellen des Geschwulstknotens mit dem unzweifelhaften Gewebe der Leber festzustellen; dies behinderte überall die faserige Kapsel, die mit ziemlich breitem Streifen den Knoten umfaßt und ihn von dem umgebenden Lebergewebe abgesondert hat. Letzteres stellt das übliche Bild von Zirrhose dar, wobei seine Zellen nicht selten zahlreiche Körner von braunem Pigment enthalten.

Fall 2. Averian M., 38 Jahre alt, russischer Händler. In hereditärer Beziehung nichts Besonderes. Bis zum Jahre 1907 war er, abgesehen von einem im Jahre 1904 überstandenen Ulcus molle, gesund. Im Herbst 1907 stellten sich Schmerzen in der Brust, dann permanenter dumpfer Schmerz in der Gegend des rechten Hypochondriums ein. Mitte Dezember gesellten sich leichter Ikterus, Husten und ab und zu Erbrechen hinzu.

Am 2. Januar 1908 wurde er in die Therapeutische Hospitalklinik der Universität aufgenommen, wobei festgestellt wurde: Herabgesetzter Ernährungszustand, leichter Ikterus. Verschiebung der unteren Grenze der rechten Lunge um eine Rippe nach oben, Abschwächung der Atmung und reichliche feuchte Rasselgeräusche in beiden Lungen. In der Lebergegend ist der Brustkorb vorgestülpt. Leber bei der Palpation schmerzhaft. Der untere Leberrand ragt ungefähr um 3 Querfingerbreiten über den Rippenrand hinaus. Auf der Oberfläche derselben palpiert man in der Nähe der Mittellinie einen ziemlich großen Knoten von mäßiger Festigkeit. Abdomen aufgetrieben. Obstipation. Im Harn Gallenpigmente. Von seiten des Herzens und der übrigen Organe nichts Abnormes.

Während des Aufenthaltes des Patienten in der Klinik steigerten sich: der Ikterus, die Atemnot und die Rasselgeräusche in den Lungen. Vom 18. auf den 19. Januar Nachlassen des Pulses, Zyanose; vom 20. ab Zunahme der Vorstülpung der rechten Regio hypochondrica. Am 24. läßt sich der untere Leberrand eine Querfingerbreite oberhalb des Nabels palpieren. Am 26. Ödem an den unteren Extremitäten und weiteres Nachlassen der Herztätigkeit bei Zunahme der Atemfrequenz bis 40–42 in der Minute. Am 28. Probeparotomie und Tod. Die Temperatur schwankte meistens zwischen 37° und 38°. Vom 15. Januar bis ans Lebensende begann sie allmählich zurückzugehen und sank von 37,8° auf 36,6°. Diagnose: Tumor hepatis.

Die Sektion wurde von mir am 30. Januar 1908 ausgeführt (Prot.-Nr. 1823).

Statur und Körperbau mittelmäßig. Ernährungszustand herabgesetzt. Haut blaß, mit leichtem ikterischen Schimmer. Zwischen den Schulterblättern sind auf der Hautoberfläche Blutergüsse von etwa  $\frac{1}{2}$  mm im Durchmesser und darunter zu sehen. Die unteren Extremitäten sind bis zur Mitte der Unterschenkel ödematös.

Brust etwas faßförmig. Interkostalraum erweitert. Auf dem unteren Teile der rechten Hälfte der Brust ist geringes Ödem, am Abdomen eine frische Operationswunde zu sehen.

Kopf und Hals weisen nichts Besonderes auf. Schilddrüse klein, fest, von faserigem Gewebe durchsetzt. In der Peritonäalhöhle etwa 3000 ccm Blut, wobei ein bedeutender Teil desselben

in Form von umfangreichen Gerinnseln hauptsächlich die Leber bedeckt. Blutgerinnsel sind auch in der Dicke der Bauchwand an der Stelle der Operationswunde zu sehen. Omentum mit Blut durchtränkt, mit Blutgerinnseln bedeckt und in bedeutendem Teile ziemlich fest mit der oberen vorderen Oberfläche der Leber verlötet.

**Leber:** 26 : 20 : 15 cm. Nicht weit vom vorderen Rande der Leber und in der Nähe des Lig. suspensorium befindet sich auf der oberen vorderen Oberfläche der Leber eine trichterförmige Vertiefung mit unregelmäßigen Rändern von 2 cm im Durchmesser und 2½ cm Tiefe. Im weiteren Verlauf in der Dicke der Leber verwandelt sich die Vertiefung in eine Spalte, welche bis zur unteren Oberfläche der Leber vordringt. Der Trichter und die Spalte sind mit Blutgerinnseln gefüllt.

Der rechte Oberlappen ist von ziemlich regelmäßiger, halbkreisförmiger Gestalt, etwas höckerig, mit kleinen, faserigen Membranen bedeckt und fühlt sich weich an. Der linke Leberlappen ist bedeutend fester als der rechte, seine Kapsel ist trübe, und man sieht unter ihr hirsekorn- bis erbsengroße Prominenzen, von denen einige grünlich gefärbt sind.

Auf der Schnittfläche sieht man, daß fast der ganze rechte Lappen von einem ovalen Geschwulstknoten eingenommen ist, der im größten Durchmesser bis 16 cm mißt. An der linken Seite wird dieser Knoten vom Lebergewebe durch eine undeutlich ausgeprägte Kapsel getrennt, in den übrigen Teilen seiner Zirkumferenz konfluert er ohne sichtbare Grenzen mit den oberflächlichen Schichten der Leber.

Die Schnittoberfläche des Geschwulstknotens ist bunt: ungefähr in der Mitte sieht man eine gelbliche Partie von unregelmäßiger, rundlicher Form von etwa 6½ cm im Durchmesser. Kleine Züge von Bindegewebe teilen diese Partie in Inselchen, die hauptsächlich aus kleinen, dunklen, weichen Grünpchen bestehen. Um diese große Partie herum liegen dicht kleine (etwa 1—2 cm im Durchmesser und darunter), größtenteils ovale Partien, die teils rosafarben, teils gelblich-grünlich sind und sich weich anfühlen. Die kleinen Partien nehmen die ganze übrige Ausdehnung des Geschwulstknotens ein und sind voneinander durch bindegewebige Zwischenschichten getrennt. Viele konfluieren miteinander und bilden eine diffuse, makroskopische amorphe Masse, welche stellenweise rötliche, stellenweise grünliche oder gemischte Färbung aufweist.

Der linke Leberlappen stellt ebensolche kleine Geschwulstknoten dar, wie wir sie auf der Oberfläche der Leber gesehen haben. Die Knoten liegen bisweilen sehr eng, indem sie voneinander nur durch dünne, faserige Zwischenschichten getrennt sind. An den übrigen Stellen sieht man zwischen denselben dunkelgrüne, rundliche Gewebspartien von etwa ½ cm im Durchmesser und darunter. Von der Schnittoberfläche des einen der Geschwulstknoten wurde mit dem Skalpell eine gewisse Quantität Geschwulstmasse abgeschabt. Bei der mikroskopischen Untersuchung sah man in derselben große Zellen, die den Leberzellen ähnlich waren und in deren Protoplasma man runde und längliche, scharf zirkumskripte Tröpfchen von grünlicher Farbe sah.

Einige verschieden große Zweige der Pfortader waren von Geschwulstmassen eingenommen.

Die Gallenblase ist gespannt, der Ductus choledochus für die Sonde durchgängig.

**Milz:** 13 : 7 : 3 cm. Gewebe welk. Man sieht in demselben 4 bis 5 rote Knoten von der Größe einer Erbse und darüber, die näher zur Oberfläche liegen.

Die übrigen Organe der Bauchhöhle weisen nichts Besonderes auf.

Die linke Lunge ist an der lateralen Oberfläche durch Bindegewebsbrückchen mit der Wand des Brustkorbes verlötet; einen kleinen Teil der Spitze ausgenommen, ist sie überall mit weißlich-grünlichen Geschwulstknoten von ½ bis 1 cm Durchmesser durchsetzt. Die Knoten sitzen sehr dicht, gruppenweise, teils aber einzeln zerstreut. Meistenteils sind sie vom umgebenden Lungengewebe scharf abgegrenzt sind über der Schnittfläche etwas erhaben und lassen sich nicht selten leicht ausschälen. Alles in allem nehmen die Geschwulstknoten augenscheinlich einen großen Teil des Lungengewebes ein, welches zwischen denselben in Form von Zwischenschichten und Inselchen von verschiedener Größe und Gestalt liegt. Diese Lungenüberreste sind für Luft durchgängig, hyperämisiert und ödematös.

In der von den Knoten abgeschabten Geschwulstmasse sind genau dieselben Zellen zu sehen, die in der Geschwulst der Leber gefunden wurden.

Die rechte Lunge ist fast überall mit der Wand des Brustkorbes verlötet und von ebensolchen Geschwulstknoten durchsetzt wie die linke. Das Herz ist etwas vergrößert.

Die Schleim- und serösen Häute sind etwas ikterisch.

Epikrisis. Primäres, parenchymatöses Leberkarzinom mit zahlreichen Metastasen in den Lungen. Geringer Ikterus. Trauma der Leber mit reichlichem Bluterguß in die Bauchhöhle.

#### Mikroskopische Untersuchung.

Die Leber stellt das Bild von atrophischer Zirrhose dar, welches neben den gewöhnlichen Merkmalen auch seine Eigentümlichkeiten aufweist.

Beim ersten Blick fallen die relativ großen dünnen und bindegewebigen Ringe auf, welche weit größere Gebiete von Leberparenchym umfassen als bei gewöhnlicher atrophischer Zirrhose.

Desgleichen fallen die hochgradigen Veränderungen in den Leberzellen selbst auf. Diese Veränderungen sind ziemlich verschiedenartig.

#### I.

Von den Leberzellen enthalten manche so zahlreiche Fettropfen, daß das Zellprotoplasma ein eigenartiges, retikuläres oder schaumiges Aussehen bekommt, so daß bisweilen der Kern überhaupt nicht zu sehen ist, oder aber die Fettropfen konfluieren zu einem einzigen großen Tropfen, während das Protoplasma mit dem Kern nach der Peripherie der Zelle verdrängt wird. Die mit Fett infiltrierten Zellen liegen gewöhnlich gruppenweise. Bei schwacher Vergrößerung erscheinen sie unter dem Mikroskop in den Leberzelleninseln hell und stechen bei der Färbung mit Eosin-Hämatoxylin oder nach van Gieson scharf ab. Bisweilen bilden solche Zellen ganze Inseln, die ebensogroß sind wie die Lobuli.

#### II.

Außer der Fettinfiltration beobachtet man in den Leberzellen auch anderweitige Veränderungen. Das Zellprotoplasma ist von zerfließenden Flecken eingenommen, die in der Mitte heller sind und an der Peripherie ihre Konturen nach und nach einbüßen. Bisweilen ist die ganze Zelle in einen hellen Fleck verwandelt, der von kleinsten Körnchen eingenommen ist, die sich mit Eosin sehr schwach färben. Die Zellkerne können hierbei erhalten sein und sich mit basischen Farbstoffen sogar gesättigt färben. Nicht selten treten aber auch in den Kernen die oben erwähnten hellen Flecke auf. Man sieht sie entweder um das Körperkörnchen herum oder in demjenigen Teile des Kernes, der mit dem Fleck im Protoplasma in Berührung kommt. Bisweilen hat aber das Protoplasma in der Umgebung der veränderten Kerne gar keine Flecke und kann sogar in seiner ganzen Ausdehnung normales Aussehen haben.

Die Hülle geht bei manchen Kernen in der Nähe der Flecke in Zerstörung über. Die Kerne büßen ihre Form ein und verwandeln sich in unregelmäßige Chromatinschöllchen, die dann in formlose Häufchen von Chromatinkörnchen zerfallen. In einigen Zellen verschwinden die Kerne vollständig.

Sämtliche beschriebenen fleckigen Zellen unterscheiden sich von den übrigen Leberzellen durch ihre scharfen Konturen. Je heller ihr Protoplasma ist, desto deutlicher stechen ihre Konturen ab, die in hohem Maße an die Hüllen der Pflanzenzellen erinnern.

Manche solche Zellen konfluieren bisweilen miteinander und bilden mit den Leberlobuli helle Partien von unregelmäßiger Form und verschiedener Größe. Diesen entlang liegen Bruchstücke von mit Eosin gefärbtem Protoplasma; zwischen den Bruchstücken sind ungefärbte, weiße, durchsichtige, rundliche Zwischenräume von verschiedener Größe und von verschiedenem Durchsichtigkeitsgrade zu sehen; nicht selten sieht man auch freiliegende Kerne, Chromatinschöllchen, Bruchstücke von Zellenhüllen und einzelne Zellen, die der Zerstörung entgangen sind. Dies alles wird bisweilen auch um die Zentralvenen herum beobachtet und von Entwicklung von Bindegewebe begleitet.



Die beschriebenen Erscheinungen in den Zellen weisen darauf hin, daß wir es hier mit einem Prozeß von Vakuolisierung der Zellen mit Zerfall und Schwund der Kerne und des Protoplasmas derselben zu tun haben. Man muß annehmen, daß es sich hier um hydropische Degeneration der Zellen handelt, die bekanntlich mit Auflösung des Protoplasmas und des Kerns der Zellen verbunden ist. Analoge Erscheinungen haben Goldzieher und Zoltan von Bókay (vgl. Literaturquelle S. 368, Fußnote 2) in den Leberzellen (15. Fall) und in Geschwulstzellen (Fall 11 und 15) beobachtet, jedoch in weit weniger ausgeprägter Form als von mir beschrieben. Die Autoren führen die von ihnen in den Zellen wahrgenommenen Veränderungen auf Hydropie oder auf hydropische Schwellung zurück. Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> ist geneigt, sämtliche Vakuolen in den Zellen als hydropische zu betrachten, da es ihm nicht gelungen ist, den Inhalt derselben mit Osmiumsäure zu färben.

### III.

Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß nicht alle Zellen in den Lobuli der Leber den verschiedenen Veränderungen anheimfallen, sondern nur relativ kleine Gruppen derselben. Die übrigen Zellen verfallen meistens der Hypertrophie und weisen bisweilen je vier eng neben einander liegende Kerne auf. Übrigens kommen dieselben ab und zu auch in normalen Lobuli vor. Sie liegen dort in den Trabekeln neben den normalen Zellen und stechen in hohem Maße durch ihre Größe ab, da es zwischen denselben und den benachbarten Zellen keine Übergangsformen gibt.

Bisweilen sind aus den hypertrophischen Zellen relativ große Leberparenchympartien aufgebaut, die von bindegewebigen Ringen umgeben sind. Die Zellen liegen hier ohne jegliche Planmäßigkeit und selbst ohne jegliche Andeutung auf ihre gewöhnliche Anordnung in den Lobuli der Leber. Dieser Umstand verleiht den erwähnten Partien in Verbindung mit der Ungleichmäßigkeit der Zellen das Aussehen von eigenartigem Mosaik. Auf einigen Präparaten sieht man an den Rändern derselben zylindrische Zellen und Giganzentellen mit mehreren Kernen.

Gewöhnlich liegen die Zellen in diffuser Masse, indem sie miteinander in unmittelbare Berührung kommen. Bisweilen wuchern in das Innere der Zellmasse feine, bindegewebige Züge hinein, die dieselbe in rundliche Alveolen teilen.

### IV.

Außer den beschriebenen Veränderungen sieht man in der Leber Stellen ohne Hypertrophie und ohne Degeneration der Zellen. Jedoch ist hier das Bindegewebe so stark entwickelt, daß vom Leberparenchym nur kleine Zellgruppen zurückbleiben, die vereinzelt zwischen den dicken, bindegewebigen Zügen samt den Gallenwegen liegen. Bisweilen sind die Leberzellen zwischen den Fasern des Bindegewebes zerstreut, dasselbe gleichsam infiltrierend. Stellenweise beobachtet man auch diffuses Bindegewebe in verschiedenen Entwicklungsstadien mit Detritusherden, die mit Blut und Fibrin vermischt sind.

Aus sämtlichen vorstehenden Ausführungen geht hervor, wie verschieden und kompliziert die Morphologie der pathologischen Veränderungen im Lebergewebe ist. Wenn man auch die Gesamtheit derselben als Leberzirrhose definieren kann, so handelt es sich doch um eine eigenartige Zirrhose, welche nur in größeren Zügen an die übliche Form dieser Krankheit erinnert. Diese Eigenartigkeit äußert sich

<sup>6)</sup> Siegenbeck van Heukelom, Das Adenokarzinom der Leber mit Zirrhose. Ziegl. Beitr. Bd. 16, 1894, S. 342.

nicht nur durch die erwähnten morphologischen Eigentümlichkeiten, sondern hauptsächlich durch die Kombination derselben mit Neigung des Lebergewebes, sich in maligne Neubildung zu verwandeln.

## V.

Schon makroskopisch kann man in der Leber leicht die Geschwulstknoten sehen, die im Sektionsprotokoll beschrieben sind. Unter dem Mikroskop zeigen diese Knoten verschiedenes Aussehen. An manchen Stellen sieht man in denselben runde Figuren, die aus Zellen vom Lebertypus gebaut sind. Einige dieser Figuren erinnern an Drüsenbläschen. Zwischen den Figuren verlaufen die bisweilen stark erweiterten Kapillaren, oder man sieht einfach breite Zwischenräume, die mit Blut und Fibringerinnseln gefüllt sind. *Siegenbeck van Heukelom* (vgl. Literaturquelle sub 6, Fall 2) hat in solchen Zwischenräumen Endothel gesehen, welches die Wandungen derselben auskleidete.

An andern Stellen bietet die Geschwulst statt der runden Figuren die bereits bekannten schnurförmigen Figuren dar, die in derselben Weise aus Leberzellen gebaut und durch ebensolche Zwischenräume voneinander getrennt sind wie die runden. Augenscheinlich hängt die Differenz zwischen den einen und den andern lediglich von der Schnittebene ab. Man kann daraus schließen, daß die Geschwulst aus schnurförmigen Gruppen von Leberzellen gebaut ist, die in verschiedenen Richtungen verlaufen und voneinander durch Kapillaren oder durch Blutbehälter getrennt sind, die am wahrscheinlichsten infolge eines Blutergusses aus irgendeiner Kapillare und infolge des mechanischen Vordringens des Blutes zwischen die Schnüre der Geschwulst entstanden sind.

## VI.

Die Geschwulstknoten wie die oben beschriebenen sind gewöhnlich von ziemlich dicken, faserigen Kapseln umgeben, die sie vom Lebergewebe scharf abgrenzen. Infolgedessen kann man hier ebensowenig wie im vorigen Falle beobachten, wie die Leberzellen ihre natürliche, normale Anordnung und Beschaffenheit ändern und sich zu den schnurförmigen Figuren, wie sie für die Geschwulst charakteristisch sind, gruppieren.

Auf anderen Präparaten, außerhalb der Geschwulstknoten, begegnet man einer solchen Stelle, an der man, wenn nicht die Bildung von Schnüren, so wenigstens den Übergang der Leberzellen in Geschwulstzellen, atypische Gruppen derselben sehen konnte (s. Textfig. 1).

Zwischen den entstellten, aber noch erkennbaren Lobuli der Leber mit den gewöhnlichen Zellen und Trabekeln befindet sich ein mikroskopischer Knoten, dessen Form an diejenige zweier mit ihren schmälern Seiten zusammengelegter Trapeze erinnert (s. Textfig. 1). Dieser Knoten besteht aus Zellen, die größtenteils kleiner als die gewöhnlichen Leberzellen, polymorph und in ihrer Hauptmasse ohne bestimmte Planmäßigkeit angeordnet sind, indem sie statt Balken diffuse Gruppen bilden.

Der Lebertypus dieser Zellen läßt sich durch die Übergangsformen zwischen denselben und den zweifellosen Leberzellen leicht feststellen. Dies wird an einigen Stellen in der Peripherie des Knotens beobachtet. Hier sieht man Leberbalken, die, indem sie an den Knoten herangehen, sich allmählich verjüngen und mit diesen Zellen konfluieren. In bezug auf ihre Größe, Form und Färbung (mit Orange und nach *van Gieson*) unterscheiden sich hier die Leberzellen in keiner Weise von den Geschwulstzellen, aus denen die den Trabekeln am nächsten liegenden Teile des Knotens bestehen. Desgleichen bieten sie gar keine Degenerationserscheinungen dar. Hier muß auf den Umstand noch besonders hingewiesen werden, daß die Kapillaren (*a*), welche die oben erwähnten Lebertrabekeln begleiten, sich nicht nur bis zur Übergangsstelle der Balken in Geschwulstzellengruppen fortpflanzen, sondern auch weiter, in die Dicke des Knotens selbst, vordringen. An diesen Stellen sind die Kapillaren der Geschwulst folglich nichts anderes als die direkte Fortpflanzung der Leberkapillaren. Damit stimmt auch der Umstand überein, daß dem Verlaufe der Geschwulstkapillaren entlang ebensolche Zellen wie die *Kupfer* sehen angetroffen werden, die bekanntlich den Leberkapillaren entlang liegen.

An anderen Stellen (*b*) ist an der Peripherie des Geschwulstknotens ein so deutlicher und sukzessiver Übergang der Leberbalken in die Geschwulstzellengruppen zwar nicht zu sehen, aber immerhin kommen hier die Leberbalken mit den Zellen des Knotens in so enge Berührung, daß man auch hier den unmittelbaren Übergang der einen Zellen in die andern annehmen darf. Das Fehlen von deutlichen Übergangsformen zwischen den Zellen läßt sich darauf zurückführen, daß die Übergangsformen sich in einer andern Ebene befunden haben und in die Schnittebenen der betreffenden Präparate nicht mitgefaßt worden sind.

An den Rändern des Geschwulstknotens sieht man an einigen Stellen Zellen, die mehr als die andern den Leberzellen ähnlich sind. Sie liegen in Form eines 2 bis 3 Zellen breiten Saumes (*c*). Manche Teile dieses Saumes erinnern durch ihr Aussehen an Leberbalken, hauptsächlich dort, wo der Saum eine ungefähr gerade Richtung einschlägt. Die Zellen des Saumes sind mit der Masse

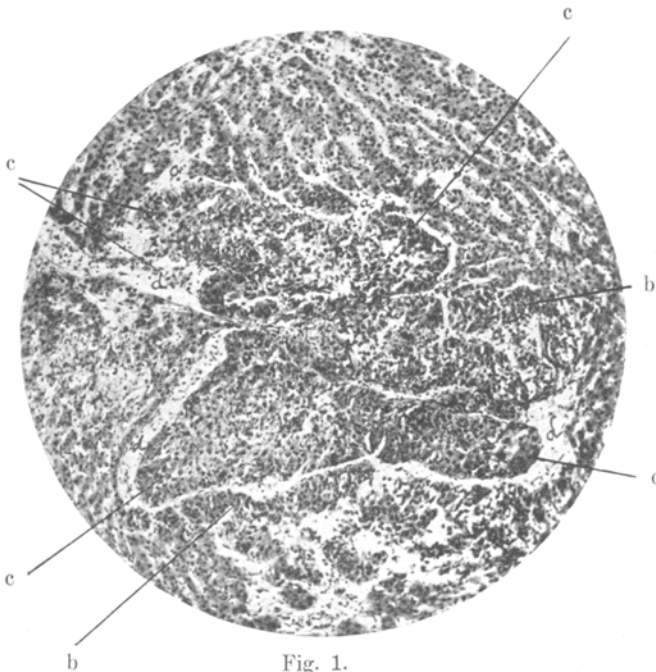


Fig. 1.

des Knotens selbst eng verbunden und von den benachbarten typischen Leberbalken überall durch breite Kapillaren (*d*) getrennt. Von den oben beschriebenen Stellen des deutlichen Überganges der Leberzellen in Geschwulstzellen ausgehend, muß man annehmen, daß auch diese randständigen Zellgruppen, welche den Saum des Knotens bilden, Übergangsformen darstellen und mit den Leberbalken unmittelbar verbunden sind, nur daß diese Verbindung in einer andern Ebene stattgefunden hat, und zwar entweder unterhalb oder oberhalb der Kapillare.

Die Zellmasse des Knotens ist durch sehr dünne Bündel von Bindegewebe ohne bestimmte Planmäßigkeit in kleine Partien oder Alveolen geteilt, desgleichen durch Kapillaren, bei denen das Endothel und die sternförmigen Zellen, die den Kuppfer'schen ähnlich sind deutlich ausgeprägt sind. Die Zellen des Knotens liegen dicht nebeneinander und zeichnen sich durch Verschiedenartigkeit ihrer Form und Größe aus. Im großen und ganzen sind sie kleiner als die Leberzellen, es liegen aber zwischen ihnen Gigantenzellen mit 4 bis 6 Kernen, die die Leberzellen an Größe wesentlich übertreffen. Das Protoplasma mancher Geschwulstzellen ist heller als dasjenige der Leberzellen und weist scharfe Grenzen auf, die an die Hülle der Pflanzenzellen erinnern. Mit

Eosin und Orange färbt sich das Protoplasma schwächer als dasjenige der Leberzellen. Solcher Zellen gibt es aber im Knoten relativ nicht viel. Die Mehrzahl derselben verhält sich dem Eosin und dem Orange gegenüber ebenso wie die Leberzellen, während andere Zellen sich durch beide Farbstoffe sogar etwas dunkler färben als die Leberzellen. Ihre Kerne sind jedoch chromatinreicher und färben sich intensiver als diejenigen der Leberzellen, wobei blasenförmige Kerne hier fast nicht angetroffen werden.

Stellenweise sind zwischen den Zellen des Knotens unregelmäßige und kleine, helle Zwischenräume zu sehen, die auf Kosten der zugrunde gegangenen und zerfallenen Zellen entstanden sind.

## VII.

Das Lebergewebe bietet in der nächsten Nachbarschaft des beschriebenen Geschwulstknotens Erscheinungen von Zirrhose und Hypertrophie der Zellen nicht dar. Seine Zellen sind von gewöhnlicher Größe und Form. Übrigens sind einige Zellgruppen stark aufgeheilt, so daß in denselben nur die Konturen des Protoplasmas und die ziemlich gut erhaltenen Kerne zu sehen sind; andere Zellen sind zerfallen und zu hellkörniger Substanz verwandelt. Die Balken weichen in ihrer Anordnung jedoch von der Norm ab. Viele verlaufen unter Winkeln zueinander und bieten nur eine schwache Andeutung auf ihre radiale Anordnung dar. Stellenweise verlaufen die Balken ohne bestimmte Planmäßigkeit. Sie sind stark auseinandergedrängt und die Kapillaren zwischen denselben stark erweitert. Nirgends aber weisen sie konzentrische Anordnung um den Knoten herum auf, wie dies im vorangehenden Falle beobachtet wurde und wie dies von verschiedenen Autoren, beispielsweise von Wegelin<sup>7)</sup> im 7. Falle, von Goldzieher und Zoltan von Bokay (vgl. Literaturquelle sub 2) im 12. Falle ihrer Beobachtungen beschrieben ist. Im Blutsystem des beschriebenen Gebietes waren Geschwulstzellen nirgends zu sehen. In Verbindung mit den vorstehenden Ausführungen ist dieser Umstand ein weiterer Beweis dafür, daß der atypische Knoten sich tatsächlich aus den Leberzellen gerade dieser Stelle und nicht aus andern Zellen entwickelt hat, die hierher mit dem Blutstrom etwa gelangt sind.

## Lungen.

### I.

Aus der Lunge wurden einige Geschwulstknoten mikroskopisch untersucht. Sie sind sämtlich aus denselben Zellen gebaut wie diejenigen aus der Leber, zeigen aber doch einige morphologische Unterscheidungsmerkmale.

Jeder der kleinen Knoten ist von einer geschichteten Kapsel umgeben, auf deren innerer Oberfläche hier und da Endothelzellen zu sehen sind. Nach außen zu folgen auf dies Endothel sehr spärliche Bindegewebsfasern und stäbchenförmige Kerne von glatten Muskelfasern in Form von einigen konzentrischen Reihen. Die äußerste Schicht der Kapsel ist aus Bindegewebe gebaut, zwischen dessen Fasern ziemlich selten die Querschnitte der glatten Muskelfasern liegen. Kurz, diese Kapseln sind die Querschnitte der Gefäße venöser Natur, wie sie in der Lunge die A. pulmonalis aufweist. Man muß also die kleinen Knoten als Geschwulstpfropfen betrachten, welche die Ästchen dieses Gefäßes verstopft haben. Auf andern Präparaten sah man hier und da Gefäße, wo die Geschwulstzellen zusammen mit den roten Blutkörperchen lagen, desgleichen fand man ein von einem Geschwulstpfropfen verstopftes Gefäß, von dem ein mit Blut gefülltes Ästchen abging. Diese letzteren Beobachtungen lassen keinen Zweifel über den Charakter der Knoten und deren Kapseln aufkommen.

Solche Knoten sind gewöhnlich von Kapillaren durchsetzt, die von Seiten der Gefäßwand (Kapsel) eindringen. Ihrerseits schicken die Knoten Fortsätze aus, die in die Gefäßwand hineinwachsen und in Form von Zügen zwischen deren Schichten verlaufen. In der Mitte der Knoten sind die Zellen bisweilen in Zerfall begriffen und mit braungelben Pigmentkernen vermischt.

<sup>7)</sup> Wegelin, Über das Adenokarzinom und Adenom der Leber. Virch. Arch. 1905, Bd. 179, S. 95.

Infolge ihres peripherischen Wachstums konfluieren die benachbarten Knoten bisweilen miteinander und bilden größere Geschwulstknoten. Darauf kann man erstens daraus schließen, daß die großen Knoten eine faserige Kapsel mit Überresten von Muskelzellen aufweisen; zweitens daraus, daß von den entgegen gelegenen Seiten der Kapsel Fortsätze in das Innere der Geschwulstknoten hineingelangen und dort verschwinden, ohne sich mit ihren Enden zu erreichen; drittens daraus, daß in der Mitte der Knoten bisweilen Züge von altem Bindegewebe mit Häufchen von Kohlepartikelchen zu sehen sind. Diese Anordnung der kohlehaltigen Züge kann man nur dadurch erklären, daß sie früher zwischen zwei oder einigen Gefäßen frei lagen, die von Geschwulstpfröpfen ausgefüllt sind. Dann aber sind die Gefäße infolge ihres fortschreitenden Wachstums miteinander konfluiert, ihr Inhalt hat einen einzigen großen Geschwulstknoten gebildet, während die Überreste der früheren faserigen Scheidewand schon in der Mitte desselben zu liegen gekommen sind.

## II.

Außer den erwähnten Eigentümlichkeiten in der Kapsel weisen die größeren Knoten auch andere Eigentümlichkeiten auf. Die Zellen liegen in denselben in Form von Balken, die an diejenigen der Leber erinnern. Sie liegen aber ohne bestimmte Planmäßigkeit, bisweilen ungefähr parallel, meistens jedoch in verschiedenen Richtungen. Man sieht auch ringförmige Anordnung der Zellen. Bisweilen bilden sie Schnüre mit runden Querschnitten, wie dies in der Leber bereits beschrieben worden ist.

Die Größe und Form der Zellen unterscheidet sich an der Peripherie der Knoten in keiner Weise von denjenigen in der Leber. Übrigens sieht man zwischen denselben bisweilen größere multinukleäre Zellen. In den mittleren Teilen der Knoten sind die Zellen meistens kleiner als die Leberzellen, polymorph, jedoch mit den vorigen durch Übergangsformen verbunden.

Außer den morphologischen Merkmalen kommt der Lebertypus dieser Zellen mit absoluter Sicherheit noch dadurch zum Ausdruck, daß in vielen derselben auf frischen Präparaten Tröpfchen grüner Galle beobachtet werden, die bisweilen länglich waren und sich gabelförmig verästelten.

Sämtliche beschriebenen Zellgruppen in den Geschwulstknoten sind durch Kapillaren geteilt, die entweder von der Kapsel abgehen oder in die Zwischenräume zwischen der inneren Oberfläche der Kapsel und den Rändern der dort eingeschlossenen Geschwulstmasse frei münden. Viele Kapillaren sind ziemlich stark erweitert und mit Blut gefüllt. Bisweilen wachsen von den Rändern der Geschwulstknoten die Zellen nach außen und zerstören die Kapsel, von der nur Faserbruchstücke zurückbleiben. Die Geschwulstzellen aber liegen den Lungenalveolen unmittelbar an.

## III.

An andern Stellen nehmen die Geschwulstknoten ohne jegliche Kapsel direkt ganze Gruppen von Lungenalveolen ein, zerstören dieselben und bilden an den Rändern rundliche Vorstülpungen, die in die Lumina der noch nicht ergriffenen Alveolen frei hineinragen. Bisweilen beobachtet man in solchen Knoten eine ziemlich stark entwickelte faserige Basis, die den Knoten das Aussehen eines gewöhnlichen flachzelligen Karzinoms verleiht.

Der Entstehungsmodus der kapsellosen Knoten läßt sich gut per analogiam mit den übrigen Stellen auf den Präparaten erklären. Man beobachtet hier kleine Geschwulstknoten, an welche die alveolären Scheidewände mit erweiterten Kapillaren herangehen, in die Knoten eintreten und unmittelbar nach dem Eintritt dort verschwinden. In einigen Scheidewänden sind ihren Kapillaren entlang Geschwulstzellen zu sehen. Daraus geht klar hervor, daß die kleinen Knoten sich aus denselben Zellen entwickelt haben, die die Lungenkapillaren verpfropften. Das weitere Wachstum der Knoten zerstört die alveolären Scheidewände und bildet die oben beschriebenen Geschwulstknoten, die keine Kapsel haben und die Stellen der Lungenalveolen einnehmen.

## IV.

Die Geschwulst breitet sich im Lungengewebe jedoch noch auf andere Weise aus. Manche kleinste Geschwulstknoten liegen im Lumen der Kanäle mit zartfaserigen Wandungen, die von

innen mit Endothel ausgekleidet sind. Neben den Geschwulstzellen sieht man in denselben Kanälen runde Zellen mit gut gefärbten Kernen und eine farblose, körnige Masse. Diese Kanäle kann man leicht als Lymphgefäße erkennen. Sie erweitern sich allmählich, während die Geschwulstmasse in denselben sich vergrößert. Das eine wie das andere erreicht bedeutende Dimensionen und konfluert mit ebensolchen benachbarten Lymphgefäßen, welche Geschwulstknoten enthalten.

An andern Stellen lagern sich die Geschwulstknoten um die kleinen Blutgefäße herum, diese in ihre Masse einschließend, wobei die Gefäße selbst Geschwulstzellen nicht enthalten. An der Peripherie dieser Knoten sieht man hier und da eine endothellose, sehr feine Hülle, stellenweise konfluieren die Knoten ohne scharfe Grenze mit den Geschwulstzellengruppen im benachbarten Gewebe. Diese Besonderheiten in der Anordnung der Geschwulstzellen an der Peripherie der kleinen Gefäße weisen gleichfalls darauf hin, daß die Geschwulst sich in der Lunge auf dem Wege durch die Lymphe ausbreitete, und zwar durch die perivaskulären Lymphräume. Dies wurde jedoch sehr selten beobachtet.

## V.

Die Geschwulst ist somit aus der Leber in die Lungen hauptsächlich durch die V. cava inferior vorgedrungen. Die Geschwulstzellen sind in den Lungen in den kleinen Ästen der A. pulmonalis stecken geblieben, wo sie mit den stark ausgeprägten Kapseln, d. h. mit den Gefäßwandungen, Knötchen bildeten; stellenweise zerstörten diese Zellen die Gefäßwandungen und wuchsen in die größeren Geschwulstknoten hinein. Einige Zellen drangen den Kapillaren entlang in die alveolären Scheidewände ein, zerstörten dieselben und füllten die Alveolenräume aus. Am seltensten breitete sich die Geschwulst in der Lunge durch die Lymphwege aus.

## VI.

Das nicht affizierte Lungengewebe enthält in der Nähe der größeren Knoten in seinen Alveolen Blut, abgelöstes Lungenpigment und bisweilen Geschwulstzellen. Die Kapillaren sind in den Scheidewänden der Alveolen hyperämisiert. Zahlreiche Alveolen sind vollständig abgeflacht, andere in verschiedenem Grade gedehnt, je nach dem Grade ihrer Nähe zum Geschwulstknoten. Zwischen den Alveolen sieht man hyperämisierte kleine Gefäße, die ihrem Kaliber nach voll und ganz an diejenigen erinnern, die Geschwulstpfropfen enthalten. An den übrigen Stellen weist das Lungengewebe keine Besonderheiten auf.

Fall 3. 52 jähriger Mann, gestorben in der Klinik von Prof. His am 14. Juli 1911. Diagnose: Primäres Leberkarzinom. Die Obduktion wurde am 17. Juli 1911 im Pathologischen Institute der Universität Berlin von Dr. Ceelen (Schädel) und Dr. Koch (Brust- und Bauchhöhle) ausgeführt. Die Sektion ergab folgendes:

Chronische Leptomeningitis geringen Grades. Erweiterung, Hypertrophie, Verfettung und fettige Degeneration des Herzens. Arteriosklerose der Kranzarterien, der lateralen Äste der Aorta und der Aorta selbst (leichten Grades). Lakunäre Amygdalitis. Tracheitis. Bronchitis. Lungenödem, hochgradige beiderseitige pleurale Verwachsungen und etwas Exsudat in den Pleuren. Milzschwellung und akzessorische Milz. Reichliches hämorrhagisches Exsudat in der Bauchhöhle. Große Hernie in der L. alba, kleine Nabelhernie und rechtsseitige Leistenhernie. Rotes Knochenmark. Osteoporosis. Exartikulation des linken Mittelfingers wegen Karzinom. Konkremente in der Prostata.

Leber: 31 : 21 : 8 cm. Die Oberfläche ist durch eine große Anzahl hauptsächlich an der Kuppe des rechten Lappens befindlicher, walnuß- bis apfelgroßer Knoten deformiert und zeigt außerdem eine feine, durch hanfkorn- bis klein-erbsengroße Hervorragungen gebildete Höckerung. Die Leberkapsel ist verdickt und trübe und zeigt eine große Menge submiliarer, meist grauer Erhabenheiten. Die größeren Knoten sind ziemlich weich, zum Teil fluktuierend. Ein am linken

Leberlappen befindlicher kirschgroßer Knoten zeigt einen oberflächlichen Defekt, aus dem eine gallig gefärbte, dickbreiige Masse hervorquillt. Die Farbe der Leber ist teils mehr grün, teils mehr gallig braun. Die Konsistenz ist derb. Auf dem Querschnitt ist von der Zeichnung des Lebergewebes nichts mehr deutlich zu erkennen. Die Lebersubstanz ist in durch einzelne mehr oder minder breite, graue Züge abgegrenzte Inseln zerfallen. Außerdem sieht man eine große Menge rundlicher, schmieriger, mit gelbgrauen Massen erfüllter Herde, die meist von einer deutlich grauen Kapsel umgeben sind. Einer der Herde enthält ziemlich derbe, zum Teil rotbraune Massen, die ein glasig aussehendes Zentrum einschließen. Der ganze walnußgroße Knoten ist von einer sehr deutlichen Kapsel umgeben. Auch in zahlreichen Blutgefäßen sieht man die beschriebenen gelbbraunen, schmierigen Massen. Die Gallenblase ist unverändert, birnengroß und mit dünnflüssiger olivbrauner Galle gefüllt.

Epikrisis: Primäres Leberkarzinom und Zirrhose (Cirrhosis carcinomatosa).

### Mikroskopische Untersuchung.

Vollständigkeitshalber wurden einige Geschwulstknoten von verschiedener Größe untersucht. Die Stücke wurden zu diesem Zwecke in Paraffin eingebettet und in Schnitte zerlegt. Gefärbt wurde verschieden: mit Lithiumkarmin nach Orth, mit Lithiumkarmin und Orange, mit Hämalan per se oder mit Hämalan und Orange, mit Pikrofuchsin nach van Gieson, in Kombination mit Hämatoxylin Dielafeld, Heidenhain und Weigert. Desgleichen wurden die elastischen Fasern nach Weigert gefärbt.

#### I.

#### Bau der makroskopischen Geschwulstknoten.

Diese Knoten bestehen aus Zellenzügen, die auf den Querschnitten runde Schnitte aufweisen. Daraus geht hervor, daß die Züge selbst eine Art Zylinder darstellen, die ich teilweise beim ersten Male beschrieben habe. Einige Autoren nennen sie Röhrechen, Schläuche, Balken (Siegenbeck van Heukelom, Wegelin, Goldzieher und Zoltan von Bóky Huguenin). Auf Grund meiner Beobachtungen ziehe ich jedoch vor, sie als Schnüre zu bezeichnen, weil ich der Meinung bin, daß diese Bezeichnung besser als die übrigen die morphologische Natur dieser Gebilde dartut.

Die Schnüre bestehen aus zwei und mehr Zellschichten, die nicht immer gleichmäßig angeordnet sind. Die Zellen der äußeren Schicht sind gewöhnlich groß und erinnern an Leberzellen. In den inneren Schichten der Schnüre sind sie kleiner und von verschiedener Form. Dies kann man auf den Querschnitten der Schnüre gut sehen und durch den gegenseitigen Druck der Zellen erklären. Es kommen aber auch Schnüre vor, die lediglich aus größeren Zellen bestehen.

Ziemlich häufig treten den Schnüren entlang Ansammlungen von Galle in Form von grünen Strängen scharf in Erscheinung. Diese Stränge sind in ihrem Verlauf von verschiedener Dicke, und häufig tritt Unterbrechung derselben ein. An den Seiten zeigen sie bisweilen Vorsprünge, die meistens halbrund, selten langgezogen und keilförmig sind. Es drängt sich nun der Gedanke auf, ob nicht die Ansammlungen von Galle in besonderen Kanälen liegen, die den Schnüren entlang verlaufen, und ob nicht die Schnüre in der Tat Röhrechen sind.

Gegen diesen Gedanken sprechen jedoch die übrigen morphologischen Eigenschaften der Schnüre. Die Querschnitte derselben erscheinen nicht selten in Form von diffusen Zellgruppen, in denen weder Höhlen noch Gallentropfen zu sehen sind. Dies hätte nicht der Fall sein können, wenn diese Schnüre von röhrenförmigem Bau wären.

Auf dem aus einem andern Geschwulstknoten gefertigten Präparat sieht man in der Mitte der Querschnitte der Schnüre einen großen, grünen Gallentropfen. Diese Tropfen sind von den Zellen, von denen sie ringförmig umgeben sind, scharf abgegrenzt, wodurch die Querschnitte der Schnüre Drüsenbläschen sehr ähnlich werden. Jedoch ist dies nicht überall der Fall. In andern Querschnitten befinden sich an Stelle der Tropfen Zellen mit Pigmentkörnern in großer Quanti-

tät. Das Protoplasma derselben ist durchsichtiger als bei den übrigen Zellen und teilweise in Fetzen zerrissen. Bisweilen sieht man hier statt der Zellen nur Protoplasmafetzen von bläulicher Farbe (Hämalaun), die mit Chromatinschöllehen und mit Galle vermenget sind. Schließlich haben einige Querschnitte in der Mitte Lumina, die von unebenen, zerrissenen Zellrändern begrenzt sind. Man muß annehmen, daß sich früher auch hier eine Mischung von Galle, Chromatinschöllehen und Protoplasmafetzen befunden hat, dann aber ausgefallen ist.

Alle diese Beobachtungen werden durch die aus zwei kleineren Geschwulstknoten gefertigten Präparate ergänzt. Die Schnüre, die man hier im Längsdurchschnitt sieht, sind größtenteils solid, ihre Zellen sind nicht selten mit Fettröpfchen infiltriert, wobei das Protoplasma bei einigen in Teile zerrissen ist. Bei andern Zellen ist dasselbe infolge Überfüllung mit Galle zerfallen, deren Tropfen zu größeren zusammenfließen. Einer der soliden Schnüre ist am Ende keulenförmig verdickt und enthält in seiner Verdickung einen großen, runden Tropfen grünlicher Galle.

Aus der Gegenüberstellung der morphologischen Eigenschaften der Schnüre auf den Quer- und Längsschnitten derselben kann man ersehen, daß die Entstehung von Höhlen in denselben mit Zerfall der Zellen Hand in Hand geht. Hierbei sind die Anzahl und die Lokalisation der zerfallenden Zellen für die Größe und für die Lokalisation der Höhlen in den Schnüren bestimmend. Größtenteils ist dies in der Mitte der Schnüre der Fall, der Länge nach, bisweilen auch am Ende derselben, wodurch keulenförmige Verdickungen mit Galleninhalte, wie der oben erwähnte, entstehen.

Dies alles weist darauf hin, daß wir es hier nicht mit Kanälen und nicht mit Drüsengebilden im eigentlichen Sinne des Wortes zu tun haben, sondern mit pathologischen Höhlen, die mit jenen nur eine zufällige und überhaupt sehr entfernte Ähnlichkeit haben. Als pathologische und zufällige Erscheinungen können diese Höhlen nicht als wesentliches Merkmal dienen, welches für die Struktur derjenigen Zellgruppen, in denen sie sich entwickeln, hätte charakteristisch sein können. Infolgedessen muß man diese Zellgruppen in morphologischer Beziehung nicht als Röhren oder Drüsengebilde überhaupt, sondern als diffuse Zylinder oder Schnüre betrachten, in denen dann kanalartige Höhlen von unbestimmter Größe und Form entstehen können. Jedoch sind für deren Entstehung gewisse bestimmte Bedingungen erforderlich. Sind diese Bedingungen nicht gegeben, so erfahren die Schnüre entweder gar keine Veränderung oder nur eine solche, die mit Höhlenbildung nicht verknüpft ist. Hierher gehört die in den Schnüren häufig zur Beobachtung gelangende Fettinfiltration, welche größtenteils selbst in ein und derselben Schnur unregelmäßig ist und selten mit Zellzerfall einhergeht. Hierher gehört der körnige, farblose, mit Höhlenbildung nicht einhergehende Zellzerfall. Schließlich muß man hierher die nicht selten zur Beobachtung gelangende Zellnekrose, namentlich in den großen Geschwulstknoten, hinzuzählen, die fast in ihrem ganzen Umfange bis auf die randständigen Teile absterben. Die Zellkonturen bleiben hierbei erhalten, und es werden zahlreiche dunkelbraune Pigmentkristalle in Form von Nadeln beobachtet, die ohne bestimmte Planmäßigkeit auf und zwischen den Schnüren zerstreut sind.

Die Anordnung der Schnüre ist in den makroskopischen Geschwulstknoten dieselbe, wie sie beim ersten Falle beschrieben wurde (vgl. III): sie liegen in Form



von Bündeln, die in verschiedenen Richtungen ohne bestimmte Planmäßigkeit verlaufen. In den mittleren Teilen einiger kleinen Geschwulstknoten sind die Zellen kleiner als die randständigen, polymorph und zeigen keine deutlichen Schnurgruppen, wie auf der Peripherie. Stellenweise liegen sie so eng nebeneinander, daß man zwischen denselben Stroma fast gar nicht sieht.

Ein Vergleich der Geschwulstzellen mit den normalen Leberzellen ergab folgendes:

1. Die Kerne der Geschwulstzellen sind überhaupt groß und färben sich intensiver als diejenigen der Leberzellen; 2. das Hämalan färbt das Protoplasma der Geschwulstzellen in diffuse, bläuliche Farbe wesentlich intensiver als dasjenige der Leberzellen; 3. die Geschwulstzellen sind überhaupt schwächer pigmentiert als die Leberzellen, jedoch nicht immer; 4. die Körnung im Protoplasma der beiden Zellarten weist einen wesentlichen Unterschied nicht auf; 5. Orange färbt bisweilen selbst in ein und demselben Geschwulstknoten die Zellen desselben in verschiedenem Grade, wobei manche sich intensiver, andere schwächer färben als die Leberzellen; die Leberzellen färben sich mit Orange gleichfalls in verschiedenem Grade; 6. in bezug auf das Hämatoxylin und Karmin verhält sich das Protoplasma der beiden Zellarten fast indifferent und ließ einen klaren und bestimmten Unterschied überhaupt nicht wahrnehmen.

## II.

### Struktur der Kapsel der makroskopischen Geschwulstknoten.

Unter Kapsel ist hier das faserige Bindegewebe zu verstehen, welches die Geschwulstknoten umgibt. Dieses Gewebe wuchert sehr dicht in unmittelbarer Nähe der Knoten, in der Richtung zum Leberparenchym nimmt es nach und nach, aber ziemlich rasch an Dichtigkeit und an Umfang ab. Infolgedessen macht auch dieses Gewebe den Eindruck einer Kapsel, welche die Geschwulstknoten umschließt. In Wirklichkeit aber hat dieses Bindegewebe keine streng umzeichneten Grenzen. Selbst in unmittelbarer Nähe der Geschwulstknoten, wo das in Rede stehende Gewebe für das unbewaffnete Auge am deutlichsten ausgeprägt ist, gehen von ihm Fortsätze ab, die sich inmitten des Gewebes der Geschwulst verlieren, während außerhalb der Knoten die Kapsel in faserige Züge übergeht, die inmitten des Leberparenchyms in verschiedenen Richtungen verlaufen.

Ihrerseits schicken auch die Geschwulstzellen bisweilen von ihrer Zirkumferenz Ausläufer aus, die in Form von Zellensträngen in die Spalten zwischen den Kapselfasern in der Richtung nach außen eindringen. Immerhin erreichen die Geschwulstausläufer nirgends das benachbarte Lebergewebe und verlieren sich zwischen den faserigen Bündeln der Kapsel.

Infolge aller erwähnten Umstände ist das morphologische Bild der Kapsel ziemlich kompliziert, namentlich an der Außenseite der Kapsel, wo sie in das Gewebe der Leber übergeht. Dieser Punkt erheischt eingehendere Beschreibung.

Schon in der Nähe der Geschwulstknoten erblickt man inmitten der faserigen Bündel Inselchen von Lebergewebe in Form von diffusen Gruppen von Zellen, die etwas vergrößert und voneinander deutlich abgegrenzt sind. Andere Leberinselchen bestehen aus parallelen Balken ohne Zentralvenen. Einige Balken sind aus hypertrophierten Zellen, andere aus gewöhnlichen, wiederum andere sowohl aus den einen wie aus den andern Zellen gebaut. Nicht selten sind hier die Zellen durchweg von grünen Gallenpigmenttropfen eingenommen und häufig zu grobkörniger, schmutzig-grüner Masse zerfallen. Zwischen den erwähnten Inselchen liegen hier und da inmitten der Bindegewebsfasern einzelne stark pigmentierte Leberzellen sowie Gallengänge. Diese weisen nicht immer ein Lumen auf und erscheinen in solchen Fällen in Form von Zellenzügen, die sich bisweilen verästeln. Ihre Zellen enthalten bisweilen ebenso Pigment wie die Leberzellen, unterscheiden sich von diesen letzteren jedoch durch ihre geringere Größe und dadurch, daß sich ihre Kerne gesättigt färben. Außerdem sind sie größtenteils von kubischer, seltener von zylindrischer, von abgeflachter und anderer Form, je nach der Größe des Gallenganges und je nachdem, ob sein Lumen offen ist oder nicht. Ab und zu trifft man bedeutend erweiterte Gallengänge, die mit zylindrischem Epithel ausgekleidet sind, dessen zahlreiche Zellen auch im Lumen der Gänge in großer Quantität liegen.

Die Gallengänge verlaufen am häufigsten fern von den Leberzelleninselchen. Bisweilen liegen sie jedoch eng ihren Rändern an, wobei die Enden der Gallengänge hier und da in die Inselchen eintreten und sich dort ohne scharfe Abgrenzung inmitten der Leberzellen verlieren.

An den Rändern einiger Leberzelleninselchen sieht man Gruppen von Zellen, die ihrem Aussehen nach den Leberzellen ähnlich, jedoch kleiner als diese und ihrer Größe nach mehr dem Epithel der Gallengänge ähnlich sind. Diese Zellen dienen bisweilen als Bindeglied zwischen den Inselchen des Lebergewebes und den anliegenden Gallengängen.

Schon daraus, was bis jetzt gesagt ist, kann man ersehen, daß die sogenannte Kapsel der makroskopischen Geschwulstknoten eine weit kompliziertere Struktur hat, als man nach ihrem makroskopisch faserigen Aussehen hätte erwarten können. Jedoch außer den beschriebenen Fasern, Inselchen von Lebergewebe und Gallengängen sind in der Kapsel noch kleinste, mikroskopische Geschwulstknötchen zerstreut, die den wichtigsten und interessantesten Teil des in Rede stehenden Gebietes darstellen.

### III.

#### Mikroskopische Geschwulstknötchen in der Kapsel der makroskopischen Geschwulstknoten.

Diese Knötchen erregten mein Interesse deshalb, weil ich beabsichtigte, an denselben ihren Entstehungs- und Wachstumsprozeß, ihr Verhältnis zum Mutterboden, zu den Gefäßen und zu einander zu studieren. Dies alles muß natürlich für die Erforschung der Entwicklung der Geschwulst selbst und deren Ausbreitung im Organismus sowie auch für die Aufklärung einiger Besonderheiten in deren Struktur von Wichtigkeit sein.

Die Untersuchung der Knötchen in den oben erwähnten Richtungen wurde an einer Schnittserie vorgenommen. Infolgedessen möchte ich bei der Beschreibung meiner Beobachtungen im Interesse der Vollständigkeit und Objektivität möglichst genau der Reihenfolge der beobachteten Veränderungen in den Knötchen folgen.

## Erstes Knötchen.

Die Beobachtung des ersten, kleinsten Knötchens begann, als seine Schnittoberfläche ungefähr die Hälfte des Gesichtsfeldes im Mikroskop Leitz bei Okular 3 und Objektiv 7 einnahm. Die Vergrößerung und die übrigen Veränderungen des Knötchens wurden bis zu dem Augenblicke verfolgt, in dem die Schnittfläche des Knötchens die Dimensionen des oben erwähnten Gesichtsfeldes mehr als um das Sechsfache übertraf. Die Beobachtung ging also von der Peripherie des Knötchens zum Zentrum. Der Reihenfolge nach spielen sich die Veränderungen folgendermaßen ab: Zunächst besteht das Knötchen aus Zellen von kubischer, rundlicher, eckiger und sehr selten zylindrischer Form. Bei manchen Zellen ist die Protoplasmaquantität gering, bei andern ziemlich groß. Die Kerne sind relativ sehr groß, von runder bzw. ovaler Form. Sie färben sich (Hämalaun) gesättigt. Im großen und ganzen sind die Zellen dem Epithel der Gallengänge ähnlich, jedoch etwas größer als dasselbe; sie waren in Form von drei nicht überall scharf begrenzten Häufchen angeordnet. Hier wäre es angebracht, darauf hinzuweisen, daß die Dicke der Schnitte 5 bis 2  $\mu$  betrug, so daß im Schnitte nicht ganze Zellen, sondern Teile derselben vorkommen konnten, und das nicht einmal die breitesten. Auf den nächstfolgenden Schnitten werden die Zellen größer. Die Quantität ihrer Häufchen nimmt zu, und es treten in denselben grüne Gallentropfen sowie Neigung, Schnüre zu bilden, auf.

Kurz zuvor zeigte sich neben dem Knötchen ein kleines, mit Blut gefülltes Gefäß. Jetzt geht dasselbe schon deutlich in die Masse des Knötchens über. Auf den nächstfolgenden Schnitten verschwindet das Gefäß, die Schnüre erscheinen aber vollkommen geformt, enthalten bisweilen grüne Gallentropfen und -streifen, die den Schnüren entlang verlaufen und voneinander durch deutlich ausgeprägte Kapillaren gleichfalls abgesondert sind. Hier und da tritt Nekrose der Zellen zutage. Dann nehmen die Geschwulstzellen schon deutlich hepatischen Charakter an, liegen gleichfalls in Form von Schnüren mit grünen Gallenstreifen ihrer Längsrichtung entlang, mit „Drüsenbläschen“ mit Gallentropfen bzw. in Form von unregelmäßigen, soliden Gruppen. Überall sind zwischen allen Zellen Kapillaren zu sehen, die die Basis des Knötchens bilden.

Die oben erwähnte Nekrose der Zellen auf den weiteren Schnitten in der Richtung zum Zentrum des Knötchens nimmt zu. Die nekrotischen Partien werden ziemlich bedeutend und beginnen zu zerfallen. Gleichzeitig wird das Gewebe des Knötchens hyperämisiert und mit Blut durchtränkt, so daß die Schnüre auf einigen Schnitten durch Blut zwischen Schichten voneinander getrennt sind.

Auf den nächstfolgenden Schnitten lagern sich die Zellen des Knötchens ohne bestimmte Planmäßigkeit in Form von soliden Gruppen, die durch bluthaltige Kapillaren voneinander getrennt sind. Das Knötchen ist mit einem andern weit kleineren in seiner Nähe aufgetretenen Knötchen konfluiert und ist an und für sich bedeutend größer geworden. Auf seinem Pol zeigte sich ein bindegewebiger Zug, der in die Tiefe des Knötchens vordringt. Dann beginnen im nekrotischen Zentrum des Knötchens Zellen mit sich gut färbenden Kernen aufzutreten, während die nekrotischen Partien nach und nach nach der Peripherie abgegrenzt werden. Der Faserzug am Pol verschwindet nach und nach, aber wiederum am Pol zeigt sich ein Ausläufer der Geschwulstzellen, der in das benachbarte Gewebe eindringt.

Auf der gesamten durchgesehenen Schnittserie zeigte dieses Knötchen, von der oben erwähnten Verbindung abgesehen, keine weitere Verbindung mit den übrigen Geschwulstknötchen bzw. mit den Gefäßen. Die Gefäße gingen an das Knötchen in verschiedenen Richtungen nahe heran, ohne aber irgendwo in sein Gewebe einzudringen. Das dem Knötchen anliegende Bindegewebe machte auf keinem einzigen Schnitte den Eindruck einer das Knötchen umgebenden Kapsel. Seine Fasern gingen an das Knötchen heran, umlagerten dasselbe von der einen oder von der andern Seite und gingen dann in derselben Richtung wie vor der Begegnung mit dem Knötchen weiter.

Daraus, was über dieses Knötchen im Vorstehenden gesagt ist, lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Das Knötchen ist am wahrscheinlichsten durch Metastase entstanden.
2. An der Peripherie besteht dasselbe aus diffusen und unregelmäßigen Zellgruppen, während in der Richtung zur Mitte des Knötchens zwischen den Gruppen Schnüre auftreten, die in verschiedenen Richtungen verlaufen.
3. Da von einer Kompression der peripherischen Zellen jegliche Spuren fehlen, muß man annehmen, daß das Wachstum des Knötchens an dessen Peripherie vor sich ging, und daß die jungen, peripherischen Zellen zunächst in Form von soliden Gruppen unregelmäßiger Form angeordnet waren, und daß die Schnüre erst später entstanden sind.
4. Da in den Kernen der peripherischen Zellen kariokinetische Figuren nicht vorhanden sind, muß man annehmen, daß das Wachstum des Knötchens langsam vor sich ging.
5. Die Vergrößerung des Knötchens ging nicht nur durch Vermehrung seiner eigenen Zellen, sondern auch durch Konfluierung mit einem benachbarten gleichartigen Knötchen vor sich.
6. Die Nekrose der Zellen ist am stärksten in der Mitte des Knötchens ausgesprochen, einige nekrotische Herde sind aber auch an den randständigen Teilen zu sehen.
7. Die Nekrose steht mit der Störung der Blutzirkulation im Gefäßstroma des Knötchens im Zusammenhang, welche ihrerseits durch Blutergüsse und lokale Verstopfung der Kapillaren bedingt ist.
8. Dieses Geschwulstknötchen hat keine spezielle Kapsel.

#### Zweites Knötchen.

Die Beobachtung des zweiten mikroskopischen Knötchens der Geschwulst an einer Schnittserie begann von dem Augenblick, zu dem seine Schnittfläche drei Viertel des Gesichtsfeldes des Mikroskops *Leitz* Okular 3, Objektiv 7 einnahm. Hierauf nahm die Schnittfläche allmählich zu und erreichte schließlich eine Ausdehnung, die das Gesichtsfeld desselben Mikroskops bei Okular und Objektiv 3 um das Dreifache übertraf. Auf den hierauf folgenden Schnitten ist das Knötchen gleichfalls nach und nach verschwunden.

In morphologischer Beziehung ist das Knötchen dem vorangehenden ähnlich, weist aber einige Besonderheiten auf. Auf den ersten Schnitten liegt es in der Nähe des in Atrophie begriffenen Leberlobulus, von dem es durch einen bindegewebigen Streifen abgesondert ist. In der Nähe des Lobulus zeigte sich an der andern Seite noch ein weiteres sehr kleines Knötchen. Auf den nächstfolgenden Schnitten verschwindet die Grenze zwischen dem Leberlobulus und dem ersten Knötchen, der Lobulus verschwindet gleichfalls, während beide Knötchen zu dieser Zeit sich einander nähern und schließlich ineinanderfließen. Bei aufmerksamer Beobachtung jedoch kann man dort, wo die Knötchen zusammengefloßen sind, an den ersten Schnitten Überreste des früheren Leberlobulus in Form von einzelnen Zellen sehen, die zusammen mit den nekrotischen Herden des Geschwulstgewebes liegen. Diese Zellen unterscheiden sich von den Geschwulstzellen ziemlich deutlich durch die hellere Färbung ihrer Kerne. Bald verschwinden diese Zellen. Auf den nächstfolgenden Schnitten kann man sehen, wie von der Zirkumferenz der zusammengefloßenen Knötchen deren Zellen zwischen die Bündel des benachbarten Bindegewebes bald einzeln, bald in Gruppen vordringen, die sich dann von der Hauptgeschwulstmasse absondern und verschwinden.

Nachdem die zusammengefloßenen Knötchen, sich allmählich verkleinernd, die Größe eines Drittels des Gesichtsfeldes des Mikroskops (*Leitz*' Okular 3, Objektiv 7) erreicht haben,

bemerkte man in denselben eine Schnur, die aus mehreren Zellschichten bestand und Streifen von grüner Galle enthielt.

Auf den nächstfolgenden Schnitten sieht man am Pol der zusammengeflossenen Knötchen eine Kapillare, welche außer Blut Zellen vom Lebertypus enthält und sich mit der einen Seite gegen die Zellmasse des Geschwulstknötchens stemmt. Schließlich verschwindet das Knötchen, und an dessen Stelle sieht man eine in Längsrichtung durchgeschnittene Kapillare mit roten Blutkörperchen.

Das Bindegewebe, welches die zusammengeflossenen Knötchen umgibt, erinnert mit seinem Aussehen an eine Kapsel, was aber nicht auf allen Schnitten der Fall ist. Dort, wo das oben erwähnte Vordringen von Geschwulstzellen in dasselbe stattfindet, ist die Grenze zwischen dem Bindegewebe und der Geschwulst nicht besonders scharf. Endothel wurde auf der inneren Oberfläche der mutmaßlichen Kapsel auf keinem einzigen Schnitte gefunden.

Auf Grund der Untersuchung des zweiten Knötchens kann man folgende Thesen aufstellen:

1. Es ist auf metastatischem Wege entstanden.
2. Es hat keine Kapsel und wuchert den Gewebsspalten entlang.
3. Es umlagert den Leberlobus und kommt mit demselben in unmittelbare Berührung.

4. Die Zellen des Lobulus befinden sich im Zustande von Atrophie und unterscheiden sich durch die Färbung ihrer Kerne bemerkbar von den Geschwulstzellen; infolgedessen ist die Berührung zwischen Lobulus und Knötchen als zufällige und mechanische, nicht aber als organische zu betrachten.

#### Drittes Knötchen.

Als die Beobachtung des dritten Knötchens begann, übertraf seine Schnittfläche etwas die Dimensionen des Gesichtsfeldes des Mikroskops *Leitz* Okular 3 und Objektiv 7. Das Knötchen wurde auf einer Serie von Schnitten bis zu Ende verfolgt. Es ist aus denselben Zellen vom Lebertypus wie die beiden ersten Knötchen gebaut. Die Zellen lagen in Form von unregelmäßigen und diffusen Häufchen, in deren Dicke bisweilen grüne Gallentropfen beobachtet werden. In den tieferen Schichten des Knötchens liegen die Zellen nicht nur häufchenweise, sondern auch in Form von Schnüren, jedoch gleichfalls ohne bestimmte Planmäßigkeit.

Als Stroma dienen dem Knötchen hauptsächlich Kapillaren und teilweise bindegewebige Fibrillen. Die mittleren Teile des Knötchens sind nekrotisiert, in der Richtung zum unteren Pol verschwinden auch die nekrotischen Zellgruppen allmählich. Dann beginnen auch die übrig gebliebenen Zellen des Knötchens nach und nach zu verschwinden, bis schließlich an der Stelle des Knötchens nur Fasern und Zellen von Bindegewebe zu sehen sind. Gefäße waren um das Knötchen herum auf den Schnitten nicht zu sehen.

Aus der Beschreibung des Knötchens geht folgendes hervor:

1. Die Gruppen der Geschwulstzellen können die Form von Drüsenbläschen auch nicht haben und doch Gallentropfen enthalten.
2. Schnüre werden zusammen mit den diffusen und unregelmäßigen Zellgruppen und mit deren ohne bestimmte Planmäßigkeit angeordneten Massen angetroffen, liegen aber immerhin in den tieferen Teilen des Knötchens.
3. Das Stroma der Geschwulst wird hauptsächlich durch die Gefäße gebildet.
4. Von der Nekrose waren die mittleren Teile des Knötchens ergriffen.
5. Eine spezielle Kapsel hat das Knötchen nicht.

6. Über das Verhältnis des Knötchens zu den Gefäßen, sowie über den Entstehungsmodus desselben läßt sich nichts Bestimmtes sagen, weil nur die untere Hälfte desselben den Gegenstand der Beobachtung bildete.

#### Viertes Knötchen.

Dasselbe zeigte sich auf den Schnitten in der Nähe des vorigen Knötchens zunächst als sehr kleine Gruppe von kubischen und zylindrischen Zellen, die dicht nebeneinander lagen und von Bindegewebe umgeben waren. Auf den nächstfolgenden Schnitten begann das Knötchen sich zu vergrößern, während seine Zellen sich in Form von unregelmäßigen, diffusen Häufchen lagerten, die durch Kapillaren voneinander getrennt waren. In den tieferen Teilen des Knötchens zeigen sich zwischen diesen Häufchen Zellenzüge und -girlanden, die in einer Reihe liegen. Diese Girlanden schlängeln sich schlangenartig und bilden Schnüre, zwischen denen Kapillaren mit anliegenden, sternförmigen Zellen auftreten, die den Kuppfer'schen Zellen vollkommen ähnlich sind. Auf den nächstfolgenden Schnitten ist das Knötchen noch größer und schickt einige Ausläufer aus, die in die Spalten zwischen den Fasern des benachbarten Bindegewebes vorgedrungen sind. Ihrerseits teilen diese Gewebiszüge das Knötchen zunächst in zwei, dann in vier Teile. Auf den tiefer gehenden Schnitten verschwinden alle Züge, und die Teile des Knötchens konfluieren wieder miteinander, wobei sie nach wie vor nur durch Kapillaren voneinander getrennt sind. Gleichzeitig mit diesen Veränderungen werden zwischen den Zellen des Knötchens hämorrhagische Infiltrationen und Nekrose der in der Mitte des Knötchens liegenden Zellgruppen beobachtet.

Das das Knötchen umgebende Bindegewebe bildet um dasselbe herum auf keinem Schnitte eine Kapsel. Desgleichen waren auch auf keinem Schnitte Gefäße zu sehen, welche in die Masse des Geschwulstknötchens eingedrungen wären.

Aus vorstehenden Ausführungen geht folgendes hervor:

1. Die Schnüre entstehen in den tiefen Teilen des Knötchens zwischen diffusen Zellgruppen aus Zellenzügen oder Girlanden durch schlingenartige Biegung derselben.

2. Das Knötchen zeigt Neigung, den Gewebsspalten entlang zu wuchern, indem es dorthin Ausläufer in Form von Zellgruppen ausschickt.

#### Fünftes Knötchen

Dasselbe ist zwischen den Bindegewebsfasern aufgetreten und in seiner ganzen Ausdehnung verfolgt worden. Das Knötchen hat keine spezielle Kapsel, ist aus Schnüren gebaut, die in verschiedenen Richtungen verlaufen und durch Kapillaren voneinander getrennt sind. Die Querschnitte der Schnüre haben das Aussehen von Drüsenbläschen. Die Schnüre zeigen sich schon auf den ersten Schnitten des Knötchens, d. h. an der Oberfläche desselben.

Neben dem Knötchen herum sieht man den Querschnitt eines ziemlich großen Gefäßes, in dem dann inmitten von roten Blutkörperchen noch andere Zellen mit länglichen, ziemlich großen Kernen auftreten. Auf den nächstfolgenden Schnitten, auf denen die Geschwulstzellen verschwinden, ist dieses Gefäß an der Stelle des Knötchens zu sehen und enthält neben Blutkörperchen auch Leberzellen.

Dieser Umstand spricht für metastatischen Ursprung des Knötchens, wenn es auch nicht die Möglichkeit gewährt, dies mit voller Bestimmtheit zu behaupten. Weit überzeugendere Stellen in dieser Richtung wurden auf anderen Präparaten beobachtet, wo der Zusammenhang zwischen der Entstehung der Geschwulstknötchen und den Blutwegen außer Zweifel ist.

## IV.

# Bildung von Geschwulstmetastasen auf dem Wege durch die Blutgefäße.

Auf einigen Präparaten sah man Kapillaren, in denen sich polygonale und zylindrische Zellen mit intensiv gefärbten Kernen befanden. Solche Kapillaren verliefen bisweilen in der Nähe der Geschwulstknötchen. In der einen Kapillare fand man einen aus Geschwulstmassen bestehenden Pfropfen, Blutstauung im zuführenden Teile der Kapillare und bedeutende Verringerung der Blutmenge in dem abführenden Teile desselben. Diese Kapillare wurde auf mehreren Schnitten verfolgt. Es lag fern von allen Geschwulstknötchen inmitten von altem Bindegewebe. In andern Kapillaren verwandelten sich die Geschwulstpfropfen in Geschwulstknötchen, worauf man daraus schließen konnte, daß die Kapillaren an einem Pol der Knötchen brüsk abbrechen und von dem entgegengesetzten Pol derselben weitergingen, so daß die betreffenden Knötchen augenscheinlich dem Verlauf der Kapillare entlang liegen. Man muß bemerken, daß es mir hier nicht gelang, auf der Oberfläche der Geschwulstknötchen Endothel zu sehen, welches die Fortsetzung der Kapillarwandungen bilden mußte. Die Geschwulstzellen lagen den Fasern des benachbarten Bindegewebes an. Diesen Umstand muß man analog den übrigen Stellen auf den Präparaten auf Druckatrophie des Endothels zurückführen.

Hier wurde auf einer Serie von Schnitten eine andere Kapillare verfolgt, welche Zellen vom Lebertypus enthielt. Diese Zellen lagen häufchenweise an verschiedenen Stellen der Kapillare entlang, dieselbe stark dehnend. An den der Dehnung am meisten ausgesetzten Stellen verschwinden die Kapillarwände und konfluieren mit dem benachbarten Fasergewebe. Jenseits der Erweiterung geht von der Gruppe der Geschwulstzellen wieder eine Kapillare von demselben Durchmesser ab wie vor der Erweiterung. Dann folgt wieder eine von Geschwulstzellen eingenommene Erweiterung der Kapillare usw. Auf den tiefergehenden Schnitten sind die Geschwulstknötchen durch eine Kapillare nicht mehr verbunden und liegen isoliert. Einige derselben werden größer und durch Faserzüge in Teile geteilt, was durch Hineinwachsen der Zellen derselben in die Spalten zwischen den Bindegewebsfasern bedingt wird. Nur die Anordnung der Knötchen in einer Reihe weist darauf hin, daß sie dem Verlauf der Kapillare entlang entstanden sind.

Man kann also hier nicht nur Atrophie der Kapillarwandungen infolge von Kompression derselben durch die in ihrem Innern wachsenden Geschwulstknötchen, sondern auch weiteres Wachstum der Knötchen beobachten. Dies alles wird durch die mikroskopischen Besonderheiten der nächstfolgenden Präparate ergänzt.

Man fand hier eine Kapillare, die neben Blut Zellen vom Lebertypus enthält und in eine relativ große, runde Höhle mündet, wo Zellen von demselben Typus in einem Haufen liegen. Zunächst macht sich in diesem Haufen eine bestimmte Planmäßigkeit in der Anordnung der Zellen nicht bemerkbar. Dann aber sondert sich aus demselben nach und nach eine Kolonne von Zellen aus, welche bald aus zwei, bald aus einer Reihe von Zellen besteht. Auf einem Schnitte kann man gut sehen, wie die einreihige Zellkolonne eine Biegung macht und eine Falte oder Schlinge bildet. Die Schenkel der Schlinge legen sich nebeneinander, kommen miteinander in Berührung und bilden eine solide Schnur oder einen Zug. Diese Berührung erstreckt sich jedoch nicht auf den ganzen Verlauf der Schenkel. Dort, wo eine Berührung nicht zustandekommt, verbleiben Spalten, in welche die von den Zellen sezernierte Galle hineingelangt.

Man muß annehmen, daß die Geschwulstzellen die beschriebene Reihe von Veränderungen durchgemacht haben, als sie sich im Lumen der Kapillare befanden. Für diesen Gedanken spricht der Umstand, daß das Endothel der Kapillare auf die Wand der Höhle übergeht, welche das Geschwulstknötchen enthält. Dies ist auf zwei Präparaten zu sehen, auf den übrigen Präparaten liegt das Knötchen

unmittelbar dem in der Nähe der Kapillare liegenden Bindegewebe an, welches hier eine spezielle Kapsel nicht bildet und auch keine Reaktion zeigt. Letzterer Umstand weist in Verbindung mit dem Fehlen von karyokinetischen Figuren in den Zellen des Knötchens auf die Langsamkeit des Wachstums desselben hin.

Die weiteren Wachstumsgrade der Geschwulst in Verbindung mit dem Blutssystem stellen die folgenden Präparate dar.

Auf diesen Präparaten ist ein Knötchen von gewöhnlicher Struktur verfolgt. In dasselbe mündet eine Kapillare, welche Zellen vom Lebertypus enthält und sich im Knötchen selbst fortsetzt, den Zwischenraum zwischen den Schnüren der Geschwulst einnehmend.

Auf den folgenden Schnitten wird das Knötchen allmählich größer und konfluert mit dem benachbarten größeren Geschwulstknoten unter allmählicher Verdünnung und Vernichtung der sie trennenden faserigen Scheidewand. Der Vernichtung fällt der mittlere Teil der Scheidewand anheim, während die Endteile derselben in Form von zwei faserigen Fortsätzen erhalten sind, die von den entgegengesetzten Rändern der konfluerten Knoten in ihre Masse hinein verlaufen. Außer diesem Paare von Fortsätzen von der Peripherie desselben großen Knotens gehen innerhalb desselben 2 bis 3 Paare gleicher Fortsätze ab. Man muß daher annehmen, daß dieser Knoten aus der Verschmelzung einiger kleiner Knoten entstanden ist.

Aus allem in diesem Abschnitt Gesagten geht hervor, welche große Bedeutung das Blutssystem für die Ausbreitung der Geschwulst in der Leber hat. Dem Blutssystem entlang werden die Geschwulstzellen verschleppt und wachsen den Kapillaren entlang zu Knoten aus. Das weitere Wachstum der Knoten vollzieht sich, wie mehrmals gezeigt wurde, dadurch, daß die Zellen in die Gewebsspalten eindringen. Alles das läßt sich neben den großen Geschwulstknoten inmitten des sie umgebenden faserigen Gewebes beobachten, das oben unter der Bezeichnung Kapsel beschrieben wurde. Dieser Umstand in Verbindung mit dem Überfluß an Kapillaren in den großen Geschwulstknoten bringt auf den Gedanken, daß die Geschwulstzellen eben aus den großen Knoten verschleppt werden und die benachbarten Gebiete der Leber infizieren. Die großen Knoten selbst konnten natürlich gleichfalls durch Übertragung von Zellen aus irgendeinem primären Geschwulstherd entstanden sein. Dann vergrößerten sie sich durch eigenes Wachstum und durch Verschmelzung mit anderen ebensolchen Knoten. Zugunsten dieser Annahme sprechen auch die mikroskopischen Erscheinungen und die mit bloßem Auge sichtbaren Geschwulstmassen in den Ästen der Pfortader.

Jedoch wurden bei der weiteren Untersuchung der Leber fern von den Geschwulstknoten und außerhalb des sie umgebenden Fasergewebes Veränderungen gefunden, die mit dem Gedanken, daß alle Knoten der Geschwulst nur aus einem primären Herde entstanden sind, nicht im Einklang stehen.

## V.

### Mikroskopische Veränderungen im Leberparenchym.

Der Gesamtcharakter der Veränderungen in der Leber ist derselbe, wie er stets bei Zirrhose der Leber beobachtet wird. Doch lassen sich in dem vorliegenden Falle in vielen Inseln und Lobuli des Leberparenchyms Gruppen vergrößerter Zellen



feststellen. Diese Zellen konfluieren bisweilen zu einer protoplasmatischen Masse in der Art eines Syncytiums, bisweilen wird das Gegenteil beobachtet: die Zellen sind scharf voneinander abgegrenzt. Jedenfalls aber sind die von ihnen gebildeten Gruppen inmitten der übrigen Zellen bald in der Mitte, bald an den Rändern der aus Leberparenchym bestehenden Lobuli und Inseln deutlich zu unterscheiden. Andere Unterscheidungsmerkmale außer den angegebenen besitzen diese Zellen nicht.

Unter den oben erwähnten Inseln befand sich eine von bedeutend größeren Dimensionen, in deren Mitte ein runder Knoten gefunden wurde, dessen Querschnitt fast das ganze Gesichtsfeld im Mikroskop *Leitz* bei Okular 3 und Objektiv 7 einnahm (vgl. Fig. 2).

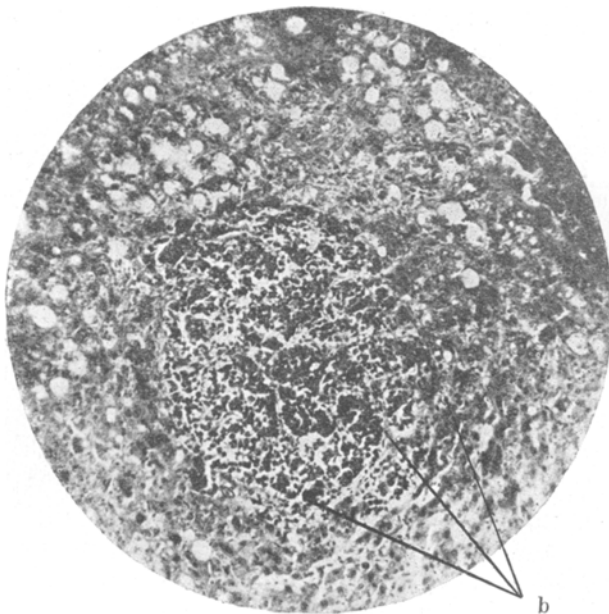


Fig. 2.

Dieser Knoten unterscheidet sich deutlich von dem ihn umgebenden Gewebe, vor allem durch sein helleres Aussehen, ferner durch die Anordnung, Größe und Form seiner Zellen. Wie die Serie von Schnitten zeigt, ist er aus polymorphen Zellen aufgebaut, die, wenn auch weniger als Leberzellen, dennoch den Lebertypus haben. Ihre Kerne färben sich intensiv und diffus. Die Zellen des Knotens sind an seinen Rändern bisweilen in Form von Girlanden (*a*), in der gesamten übrigen Ausdehnung aber in Form von runden und länglichen, atypischen Gruppen angeordnet. Die randständigen Zellgruppen liegen den Leberbalken dicht an und bilden bisweilen deren direkte Fortsetzung (*b*). In genau derselben Weise setzen sich die Leberkapillaren in dem Gewebe des Knotens fort und verflauen dort zwischen den Zellgruppen desselben. Die Kapillaren enthalten weder innerhalb noch außerhalb des Knotens Leberzellen.

Die Zellen des den Knoten umgebenden Lebergewebes enthalten eine bedeutende Quantität braunen Pigments. Viele von ihnen sind mit Fettröpfchen infiltriert, die im Zellprotoplasma nicht selten große, runde Höhlen bilden. Einige Zellen sind zerfallen und in eine hellkörnige Masse verwandelt.

Man muß hier besonders darauf hinweisen, daß die Leberzellen um den beschriebenen Knoten herum nirgends Erscheinungen von Hypertrophie darbieten.

Wie aus diesen Ausführungen über den Geschwulstknoten hervorgeht, ist er dem im zweiten Falle meiner Beobachtungen beschriebenen Knoten sehr ähnlich. Hier wie dort ist ein direkter Zusammenhang der Zellen und Kapillaren der Geschwulst mit denselben Teilen des umgebenden Lebergewebes zu erkennen; hier wie dort wird das Fehlen von Hypertrophie der dem Knoten benachbarten Leberzellen beobachtet; schließlich sind in beiden Fällen alle Gefäße, die mit den Knoten in Verbindung stehen, frei von Zellen vom Lebertypus. Folglich kommt dem zuletzt beschriebenen Knoten dieselbe lokale und primäre Entstehung zu wie dem Knoten im vorangehenden Falle. Nach allen Anzeichen zu urteilen, ist dieser Knoten bedeutend später entstanden als die großen Geschwulstknoten. Darauf weist auch seine sehr geringe Größe und der erhaltene direkte Zusammenhang mit dem Lebergewebe, ferner das Fehlen gewisser morphologischer Erscheinungen in demselben hin, die den Zellen alter Knoten eigen sind. Daraus folgt, daß die Entwicklung der Geschwulst im vorliegenden (natürlich auch im vorangehenden) Falle nicht von einem, sondern mindestens von zwei primären Herden ausging. Man kann hierbei nicht ableugnen, daß auch eine größere Zahl von Herden möglich ist. Die Wege der weiteren Ausbreitung der Geschwulst sind oben bereits erörtert.

#### Übersicht über die Frage des primären parenchymatösen Leberkarzinoms.

Auf Grund der hier wiedergegebenen Beobachtungen über drei Fälle von parenchymatösem Leberkarzinom in Verbindung mit den Beobachtungen der andern Autoren möchte ich versuchen, eine allgemeine Übersicht der morphologischen Erscheinungen zu geben, welche diese Erkrankung charakterisieren oder mit ihr verknüpft sind, desgleichen einiges zur Klärung gewisser dunkler Seiten dieses Gegenstandes hinzuzufügen.

**Aussehen der Leber bei parenchymatösem Karzinom.**

Die Leber ist gewöhnlich vergrößert. Dies wird von Eggel auf Grund seines 99 mikroskopisch untersuchte Fälle umfassenden statistischen Materials betont: in einem der Fälle erreichte das Gewicht der Leber die Höhe von 12 500 g <sup>8)</sup>.

Lebervergrößerung wurde auch von den neuesten Autoren angegeben. So wog die Leber im Falle von Wegelin (vgl. Literaturquelle S. 378, Fußnote 7.) bei einem 5½ jährigen Kinde 2500 g, im Falle von Huguenin (vgl. Literaturquelle S. 368, Fußnote 3) bei einem Erwachsenen 6 kg. Goldzieher und Zoltan von Bòkay <sup>2)</sup> geben in ihrem 11. Falle, der gleichfalls ein erwachsenes Individuum betraf, das Gewicht der Leber mit 5½ kg an. Dasselbe ist auch in meinen beiden Beobachtungen der Fall, namentlich in der letzteren, wo die Leberdimensionen 31 : 21 : 8 cm betrugen.

<sup>8)</sup> Dieser Fall ist in der Tabelle von Eggel (vgl. Literaturquelle sub 1) sub Nr. 122 rubriziert. Sub Nr. 145 ist Lebervergrößerung bis 14 kg notiert; die Geschwulst selbst ist als die „gewöhnliche Form von primärem Karzinom“ bezeichnet.

Mein erster Fall zeigt jedoch, daß in der Leber eine Geschwulst vorhanden sein kann, ohne daß die Masse des Organs vergrößert ist. Dasselbe beobachteten Goldzieher und Zoltan von Bòkay beispielsweise in ihrem 13. Falle: die Leber enthielt Geschwulstknoten von verschiedener Größe, übertraf aber an Größe die durchschnittlichen normalen Dimensionen des Organs nicht. Eine kleine Leber fand sich auch in dem 6. Falle von Wegelin sowie im 5. bis 6. Falle von Eggel.

Außerdem kann die Leber, wie beispielsweise die Fälle 14, 15 und 20 von Goldzieher und Zoltan von Bòkay, der 2. Fall von Lissauer<sup>9)</sup> sowie auch einige Fälle von Eggel (nicht mehr als 9) dartun, auch verkleinert sein. Diese Verkleinerung muß man auf Schrumpfen des Bindegewebes zurückführen, da neben der Geschwulst in der Leber häufig auch zirrhotischer Prozeß besteht. Durch den Einfluß dieser Schrumpfung lassen sich auch diejenigen Fälle erklären, in denen die Leber trotz der hochgradigen Entwicklung der Geschwulstknoten keine Vergrößerung ihres Umfanges erfährt. Hier findet eine Kompensation zweier Kräfte statt, die in entgegengesetzten Richtungen wirken: Kompression und Dehnung. Ist die Schrumpfung nicht genügend stark, so geht die Entwicklung der Geschwulst mit Vergrößerung der Leber einher. Diese Vergrößerung muß natürlich noch mehr zunehmen, wenn das Karzinom sich ohne gleichzeitige Leberzirrhose entwickelt, wie dies in dem oben erwähnten, ein 5½ jähriges Kind betreffenden Falle von Wegelin beobachtet wurde<sup>7)</sup>.

Gleichzeitig mit der Größe der Leber verändert sich auch die Oberfläche derselben: sie wird höckerig und trübe. Dies geht aus meinen 3 Fällen sowie aus den Beobachtungen anderer Autoren, beispielsweise von Lissauer (1. Fall, vgl. Literaturquelle sub 9), Huguenin<sup>8)</sup> u. a. hervor. Dies ist durch zirrhotische Veränderungen in der Leber bedingt, teilweise auch durch die Geschwulst selbst, deren Knoten über der Leberoberfläche erhaben sind. Außerdem erfährt die Leberoberfläche eine Veränderung noch durch diejenigen Verwachsungen, die bisweilen zwischen ihr und dem benachbarten Organ bestehen. So haben Goldzieher und Zoltan von Bòkay<sup>2)</sup> im 11. Falle feste Verwachsung der Leber mit dem Zwerchfell, Stromayer<sup>5)</sup> mit dem Omentum beobachtet. Der Fall von Stromayer ist in bezug auf die Veränderungen der Form und der Oberfläche der Leber von solchem Interesse, daß er einer eingehenderen Erwähnung wert erscheint. Bei einer 67 jährigen Frau fand man eine Geschwulst von der Größe des Kopfes eines erwachsenen Mannes, die höckerig und von blauroter Farbe war. Diese Geschwulst saß an der unteren Oberfläche der Leber, hatte das Querkolon nach dem großen Becken verdrängt und war selbst teilweise mit dem Omentum verwachsen. Nach dem Magen zu bildete die Geschwulst eine höckerige, apfelgroße Vorstülpung, die durch ein 4 cm langes und 2 cm dickes, bindegewebiges Band mit dem spitzen Rande des linken Leberlappens verlötet war. Die seröse Hülle,

<sup>9)</sup> Dr. Max Lissauer, Über das primäre Karzinom der Leber. Virch. Arch. 1910, Bd. 202, S. 57.

welche die Kapsel der Geschwulst bildete, geht diesem Bande entlang unmittelbar in die Kapsel der Leber über. Andere Verlötungen mit der Leber hatte die Geschwulst nicht, und so erschien diese in Form eines sehr großen Anhängsels, das mittels des oben erwähnten Bandes an den Rand des linken Leberlappens angehängt war. Die weitere Untersuchung ergab, daß das Band aus Leberparenchym besteht, welches von sehr reichlichem Bindegewebe und wuchernden Gallengängen durchsetzt ist, während die Geschwulst selbst aus Zellen vom Lebertypus gebaut war. Der Verfasser bezeichnet diese Geschwulst als primäres, parenchymatöses Leberkarzinom.

Dieses eigentümliche Verhältnis der Neubildung zur Leber wird am wahrscheinlichsten durch eine Anomalie in der Struktur derselben bedingt. Nichtsdestoweniger bringt der Fall von *Stromayer* durch die Morphologie der Geschwulst selbst einige neue, charakteristische Merkmale hinein, von denen im Nachstehenden noch die Rede sein wird.

#### Mikroskopische Beschaffenheit der Geschwulst.

Parenchymatöses Leberkarzinom wird am häufigsten in Form von Knoten beobachtet. Dieselben sind bisweilen sehr groß, beispielsweise bis 16 cm im Durchmesser, wie ich das in meinem 2. Falle beobachtet habe. *Huguenin*<sup>3)</sup> erwähnt einen Knoten von 10 cm im Durchmesser. Andererseits kann aber die Geschwulst auch sehr kleine Knötchen bilden. So beschreibt beispielsweise *Wegelin*<sup>7)</sup> zahlreiche Knoten von 1 cm im Durchmesser. *Lissauer* hat in einem Falle erbsengroße Knoten beobachtet. Im 8. Falle von *Goldzieher* und *Zoltan von Bòkay*<sup>2)</sup> bestanden zahlreiche Knötchen von der Größe eines Stecknadelkopfes, während in meinem 2. Falle das Knötchen hirsekorngroß war. Zwischen den erwähnten bestimmten Größen der makroskopischen Geschwulstknötchen bestehen zahlreiche Übergangsformen in verschiedenen Kombinationen.

*Eggel*<sup>1)</sup> versucht sämtliche Karzinomgeschwülste der Leber in drei Grundformen einzuteilen: 1. in die massige, wo die Geschwulst diffus einen ganzen Leberlappen einnimmt und bisweilen kleine Ausläufer und Metastasen bildet; 2. in die knotige, die zahlreiche große und kleine Knoten darbietet, die meistens scharf begrenzt sind; 3. in die diffuse, wo die ganze Leber von kleinen Knötchen durchsetzt ist, so daß häufig erst die mikroskopische Untersuchung die Ausschließung von Zirrhose ermöglicht. Mein zweiter Fall stellt jedoch eine Mischung von allen drei *Eggelschen* Formen dar. Dasselbe kann man auch in bezug auf die Fälle 3, 12, 15 und 16 von *Goldzieher* und *Zoltan von Bòkay*<sup>2)</sup> sagen, wo neben massigen Knoten sich zahlreiche kleinere Knötchen befanden, wie sie für diese knotige *Eggelsche* Gruppe charakteristisch sind. Im Fall 13 der Autoren hatten sich durch Konfluktion aus kleinen Knoten große gebildet. Aus den mitgeteilten Beispielen geht hervor, daß die Geschwulstknoten in solchen Kombinationen auftreten können, die in die *Eggelsche* Klassifikation nicht hineinpassen. Infolgedessen hat die *Eggelsche* Klassifikation allgemeine Anerkennung bis jetzt nicht gefunden.

Wegelin<sup>7)</sup> kann die Bedeutung der letzten Eggelschen Gruppe aus dem Grunde nicht recht begreifen, weil man seiner Meinung nach die Geschwulstknötchen hier mit den Leberveränderungen, wie sie bei Zirrhose beobachtet werden, verwechseln kann. Wegelin ist geneigt, diese Gruppe mit kleinknotigem, multiplem Adenom, kombiniert mit Leberzirrhose, zu identifizieren. Huguenin<sup>3)</sup> unterscheidet gleichfalls nur zwei Formen: die massige und die multiple. Er definiert die erste Form als umfangreiche Geschwulst, mit oder ohne Tochterknoten in der Leber. Die zweite Form nach Huguenin zeichnet sich durch zahlreiche, ungefähr gleichmäßige Leberknoten aus, die in der Leber zerstreut sind. Yamagiva<sup>4)</sup> besteht auf der Anwendung des genetischen Prinzips zur Klassifikation der Leberkarzinome und hält jede nicht genetische Klassifikation für irrtümlich und überflüssig. Infolgedessen stimmt der Autor mit Goldzieher und Zoltan von Bòkay<sup>2)</sup> überein, die, von der Entstehung der karzinomatösen Lebergeschwülste ausgehend, dieselben in zwei Formen einteilen. Aus den Zellen der Gallengänge hervorgegangenes Karzinom (Carcinoma cholangiocellulare) und aus den Zellen des Leberparenchyms hervorgegangenes Karzinom (Carcinoma hepatocellulare). Bei dieser Klassifikation bilden sämtliche Formen des parenchymatösen Leberkarzinoms eine einzige Gruppe. Eine Einteilung dieser Gruppe auf Grund der makroskopischen Eigenschaften zu machen, fällt, wie dies aus obigen Ausführungen hervorgeht, schwer. Meines Erachtens würde es aber am einfachsten sein, die Einteilung von Huguenin in die massige und multiple Form zu akzeptieren.

Die Farbe der Knoten des parenchymatösen Leberkarzinoms ist selbst bei ein und demselben Individuum verschieden. So hat beispielsweise Lissauer<sup>9)</sup> in der Leber Knoten von gelblicher und grünlicher Farbe beobachtet. In seinem 3. Falle wird er außer diesen Knoten noch solche von rötlicher Farbe gesehen haben. Huguenin<sup>3)</sup> beschreibt in ein und derselben Leber Knoten von rötlicher, blasser und grünlicher Farbe. Es werden Geschwulstknoten von hell- und braungelber Farbe (4. und 6. Fall von Wegelin, vgl. Literaturangabe sub 7), von braunroter Farbe (8. Fall von Goldzieher und Zoltan von Bòkay<sup>2)</sup>), von rosiger und grauweißer Farbe in ein und derselben Leber (9. Fall derselben Autoren), von gelblicher und dunkelroter auf den Pleuren (im 17. Falle derselben Autoren) beobachtet. In meinem ersten Falle der eine Knoten von graugelblicher, die andern beiden in derselben Leber von grünlichgelblicher Farbe. Im 2. Falle waren die Geschwulstknoten gleichfalls von verschiedener, teilweise von grünlicher Farbe. Durch ihre Farbe unterscheiden sich die Knoten gewöhnlich von dem umgebenden Lebergewebe, welches entweder schwach ikterisch oder normal gefärbt ist. Übrigens liefert mein 3. Fall den Beweis dafür, daß die Leber ebenso wie die Geschwulstknoten von grünlicher Farbe sein kann. Bisweilen ist das Umgekehrte der Fall. So war beispielsweise im 7. Falle von Wegelin der Geschwulstknoten heller als das umgebende Gewebe der Leber.

Die Konsistenz der Geschwulstknoten ist je nach der Größe derselben verschieden. Kleine Knoten sind gewöhnlich fester als die großen,

die häufig weich werden, teilweise sogar fluktuieren (vgl. beispielsweise meinen 1. und 3. Fall, den 10. Fall von Goldzieher und Zoltan von Bòkay) und sich in eine breiähnliche Masse verwandeln. Das alles geht mit Nekrose des Gewebes der Knoten einher. Es muß vermerkt werden, daß dies auch in kleinen Knoten der Fall sein kann, wie es beispielsweise im 11. Falle von Goldzieher und Zoltan von Bòkay beobachtet wurde, in dem der größte Teil der Knoten der Nekrose anheimfiel.

Die Kapseln der Knoten. Sehr häufig sind die Geschwulstknoten von faserigem Bindegewebe umgeben, welches sie vom intakten Leberparenchym absondert. Dieses Bindegewebe ist nicht immer gleichmäßig entwickelt. So gibt es beispielsweise in dem 3. Falle von Lissauer einige Knoten, die stellenweise vom Leberparenchym nicht besonders scharf abgegrenzt sind; in meinem 2. Falle war das Bindegewebe am größten Knoten an der linken Seite wenig entwickelt. In den übrigen Teilen der Zirkumferenz war dasselbe mit dem unbewaffneten Auge noch weniger wahrzunehmen, so daß die Geschwulst hier ohne scharfe Grenze mit dem Leberparenchym konfluierete. In dem oben erwähnten Falle von Stromayer<sup>5)</sup> lag das Bindegewebe in der Mitte der Geschwulst in Form eines länglichen Herdes von 8 cm Länge und 2 cm Breite. Von diesem Herde gingen Strahlen zur Zirkumferenz der Geschwulst zwischen den Knoten, aus denen ihre Masse bestand.

In allen Fällen, in denen das Bindegewebe die Knoten von allen Seiten umgibt, hat dasselbe zweierlei Aussehen. Erstens bildet es um die Knoten herum Kapseln, die keine scharfen Grenzen aufweisen. Nach außen zu zerfallen diese Kapseln allmählich in einzelne Bündel, die zwischen den Lobuli des benachbarten Leberparenchyms verlaufen, während von der inneren Seite der Kapseln kleine, bindegewebige Züge in die Masse der Geschwulstknoten vordringen. Dadurch ist die Tatsache zu erklären, daß solche Knoten fest in ihren Kapseln sitzen. Diese Kapseln sind nichts anderes als eine weitere Wucherung des Bindegewebes, welches ursprünglich auf der einen Seite der Geschwulstknoten auftritt. Wie die Untersuchung meines 3. Falles ergibt, geht die Entwicklung von Bindegewebe in solchen Kapseln Hand in Hand mit Leberzirrhose. Infolgedessen muß man als Ausgangspunkt dieser Entwicklung das paravaskuläre Bindegewebe oder die sogenannte Glissonsche Kapsel betrachten. Dieser Umstand gibt eine gute Erklärung für die häufig zur Beobachtung gelangende Ungleichheit in der Entwicklung der beschriebenen Kapseln um die Geschwulstknoten. In der Tat, wenn das Bindegewebe sich um den Knoten herum von einem paravaskulären Herde in der Leber zu entwickeln beginnt, so wird es notwendigerweise zunächst nur an der einen Seite der Geschwulst des Knotens auftreten; geht aber die Entwicklung des Bindegewebes von einigen Herden aus, so hängt es so wie so von der Lage dieser Herde gegenüber der Zirkumferenz des Geschwulstknotens, von deren Wachstumsfähigkeit sowie davon ab, ob das Wachstum zu ein und derselben oder zu verschiedener Zeit begonnen hat:

Die zweite Art Kapseln um die Geschwulstknoten unterscheidet sich von der ersteren durch größere Deutlichkeit und durch die gleichmäßigere Dicke ihrer Wandungen aus. Auf den Leberschnitten fallen selbst nicht zerfallene Geschwulstmassen bei Druck aus den Kapseln heraus, oder aber die Geschwulstmassen können aus den Kapseln mit dem Finger herausgeschält werden. Im 16. Falle von Goldzieher und Zoltan von Bòkay<sup>2)</sup> haben sich viele solche Kapseln als außerordentlich erweiterte Venen erwiesen. Auf den Grad ihrer Erweiterung kann man daraus schließen, daß einige von denselben mitgefaßten Geschwulstknoten die Größe eines Apfels erreichten. Dieser Umstand bringt auf folgenden Gedanken über die Natur der oben erwähnten Kapseln der zweiten Art. Überhaupt wird das Vorhandensein von Geschwulstmassen in den Lebergefäßen bei parenchymatösem Leberkarzinom sehr häufig beobachtet. Dieselben Autoren haben in ihren 15 Fällen Geschwulstmassen in den Stämmen und in den Hauptästen der Pfortader sowie auch in den größeren Ästen der V. hepatica bis zur Einmündung derselben in die V. cava inferior beobachtet. Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> beobachtete Geschwulstmassen in zahlreichen größeren Ästen derselben Vene in seinen beiden ersten Fällen, wobei die Massen sich aus den Gefäßen leicht herausnehmen ließen (im ersteren Falle). Dasselbe beobachteten L. Renon, Em. Geraudel und R. Monier-Vinard<sup>10)</sup>. Im 4. Falle von Lissauer<sup>9)</sup> waren Geschwulstthromben in den kleinen Lebergefäßen zu sehen. Geschwulstmassen in den Ästen der Pfortader haben auch Huguenin<sup>3)</sup> und Stromayer<sup>5)</sup> beobachtet. Ribbert (zit. nach Huguenin) glaubt, daß die Wucherung der Geschwulst in der Leber überhaupt durch kontinuierliches Wachstum derselben den Gefäßen entlang vor sich geht. Yamagiva<sup>4)</sup> zitiert die Ansicht von Kika, wonach das Hineinwachsen der Geschwulst in die Gefäße sehr früh stattfindet, und daß dies ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zwischen dem parenchymatösen Leberkarzinom und dem von den Gallengängen ausgehenden Karzinom abgibt. In 2 von meinen 3 Fällen wurden Geschwulstmassen in den verschiedenen Ästen der Pfortader beobachtet. Ich bin der Meinung, daß die mitgeteilten Beobachtungen der verschiedenen Autoren ausreichend sind, um den Schluß ziehen zu dürfen, daß das Hineinwachsen des parenchymatösen Leberkarzinoms in die Pfortader eine gewöhnliche Erscheinung ist. Aus dem 16. Falle von Goldzieher und Zoltan von Bòkay geht hervor, daß das Geschwulstgewebe, nachdem es in die Gefäße eingedrungen ist, dort weiter wuchern und relativ sehr große Knoten bilden kann, wobei es gleichzeitig von den Gefäßwandungen gleichsam wie von einer Kapsel umgeben ist.

Daraus entspringt der sehr wahrscheinliche Gedanke, daß sämtliche scharf begrenzten und relativ feinen, mit dem Geschwulstinhalt locker verbundenen Kapseln aus den Gefäßen entstanden sind. Allerdings ist es möglich, daß sich in vielen solchen Kapseln die charakteristischen Bestandteile der Gefäßwand nicht finden lassen. Dies widerspricht aber dem soeben zum Ausdruck gebrachten

<sup>10)</sup> L'hépatome, tumeur primitive du foie. Arch. de méd. expér. 1910, t. XXII, p. 311.

Gedanken nicht. Bei starker Dehnung durch die innerhalb der Gefäße wachsende Geschwulst können die Gefäßwandungen ihre Struktur wesentlich ändern, und zwar teilweise infolge von Vernichtung des Epithels und Atrophie der Muskelfasern, teilweise infolge der Wucherung der Adventitia, in welchem Prozesse auch das perivaskuläre Bindegewebe mit hineingezogen werden kann; mit einem Worte, die Gefäßwandungen können sich in faserige Kapseln verwandeln, deren wahre Natur nur mit Mühe festgestellt werden kann. Eine derartige Veränderung der Gefäße habe ich in meinem 2. Falle in den Lungen beobachtet, als ich einige metastatische Geschwulstknoten untersuchte. Dieselbe Veränderung der Gefäßwand in der Umgebung der Geschwulstpfropfen beobachtete Schmidt in den Gefäßen der Bauchorgane (zitiert nach Wegelin<sup>7)</sup>).

### Metastasen der Geschwulst.

Durch die Neigung des parenchymatösen Karzinoms, in die Gefäße einzudringen, lassen sich die zahlreichen Metastasen derselben gut erklären. Der größte Teil der metastatischen Knoten entwickelt sich in der Leber selbst, und häufig bleibt die Metastasenbildung auf die Leber selbst beschränkt, ohne daß andere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden. Eine derartige isolierte Affektion der Leber wurde in meinen beiden Fällen beobachtet, sowie auch von vielen andern Autoren wahrgenommen. Sie kommt so häufig vor, daß Kika (zit. nach Yamagiva) sogar die irrtümliche Behauptung aufstellte, daß das parenchymatöse Leberkarzinom zur Unterscheidung von von den Gallengängen ausgegangenen Karzinometastasen stets nur innerhalb der Leber selbst gebe.

Diese Begrenzung der Ausbreitung der Geschwulst trotz ihres häufigen Eindringens in die Blutgefäße läßt sich meiner Meinung nach durch die Richtung des Wachstums der Geschwulst in den Gefäßen und durch die Langsamkeit des Blutstromes an den Stellen, wo Geschwulstzellen vorhanden sind, erklären. Wenn man die Beobachtungen der verschiedenen Autoren summarisch betrachtet, so kann man sehen, daß der Hauptstamm der Pfortader von Geschwulstmassen nur dann eingenommen ist, wenn dieselben auch in den Ästen vorhanden sind. Aber die Venenäste enthalten häufig Geschwulstmassen auch dann, wenn der Gefäßstamm von denselben völlig frei ist. Da sich die Geschwulst primär in der Leber entwickelt, so muß man schließen, daß sie bei den erwähnten Bedingungen und Manifestationen ihres Wachstums den Stamm der Pfortader durch unmittelbare Wucherung von den hepatischen Ästen dieses Gefäßes aus erreicht. Auf diese Art des Wachstums der Geschwulst in den Gefäßen gegen den Blutstrom hat bereits Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> in seinem ersten Falle hingewiesen, wo die Geschwulstmassen nach seinen Beobachtungen aus dem kleinsten Aste der Pfortader in der Richtung zum Stamm derselben wuchsen.

Diese anscheinend sonderbare Erscheinung läßt sich m. E. folgendermaßen erklären. Wenn sich das parenchymatöse Leberkarzinom aus den eigentlichen Leberzellen entwickelt, so sind die nächsten Teile des Blutsystems, denen die Ge-



schwulst vor allem begegnet, die Kapillaren der Lobuli, die in nächster Nähe der Leberzellen verlaufen. Hier können die Geschwulstzellen am ehesten in das Blutbett eindringen. Dies wird durch die Beobachtungen von Wegelin bestätigt, der in seinem zweiten Falle Geschwulstmassen in den Leberkapillaren sah, wie diese in der Umgebung der Zentralvenen besonders zahlreich waren. Selbstverständlich waren die Geschwulstzellen hierher durch den Blutstrom verschleppt, in welchem Falle günstige Bedingungen für die Retention und Ansammlung der Zelle an den Zentralvenen geschaffen werden. Dies wird auch durch die Langsamkeit des Blutstromes, durch den geringen Blutdruck in den zentralen Kapillaren, sowie durch die relative Enge der Zentralvenen im Vergleich mit dem Umfang der herbeigeschleppten Menge von Geschwulstzellen begünstigt. Die zentralen Venen werden verstopft und die weitere Fortbewegung der Geschwulstzellen mit dem Blutstrom hört hier auf: die Wachstumsfähigkeit der Geschwulstzellen geht hierbei natürlich nicht verloren. Da in der Richtung der Zentralvenen wegen ihrer relativen Enge nur ein geringfügiger Teil der Geschwulst wachsen kann, so richtet fast die ganze Masse derselben ihr Wachstum nach der Seite des geringsten Widerstandes, d. h. nach den Kapillaren, deren Gesamtumfang in sehr bedeutendem Grade den Umfang der Zentralvenen übertrifft. Außerdem werden die Kapillaren infolge der durch die Verstopfung der Zentralvenen bedingten Blutstauung erweitert. So werden Bedingungen geschaffen, die das Wachstum der Geschwulst den Venen entlang gegen den Blutstrom begünstigen. Die Geschwulstzellen vermögen wahrscheinlich hierbei in der Mehrzahl der Fälle die Kapillarwandungen zu zerstören und an Stelle der Zentralvenen atypische Knötchen zu bilden, was aber das gleichzeitige Wachstum der Geschwulst in den Gefäßen nicht ausschließt. Dadurch läßt es sich übrigens erklären, warum die Ansammlung von Geschwulstzellen in den Zentralvenen, wie sie Wegelin gesehen hat, so deutlich, wie es der erwähnte Autor beschreibt, außerordentlich selten beobachtet wird.

Von den Leberkapillaren aus dringen die Geschwulstmassen in die kleinsten Ästchen der Pfortader, wo sie Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> gesehen hat. Auf dem weiteren Wege zum Stamme der Pfortader kann die Geschwulst an verschiedenen Stellen der Gefäßwandungen durchwachsen und Knoten in den anliegenden Teilen der Leber bilden, wie dies Wegelin<sup>7)</sup> in seinem zweiten Falle beobachtet hat. In dem Augenblicke, wo die wachsende Geschwulstmasse die Höhe der freien lateralen Äste der Pfortader erreicht, können von der Geschwulstmasse durch den Blutstrom Stückchen abgerissen und nach andern Teilen der Leber verschleppt werden. Die Geschwulstzellen können gleichfalls auf der Gefäßwand haften bleiben, wobei sie, wie dies wiederum Wegelin beschrieben hat, ein Bestandteil der wandständigen Thromben werden. Hier können sie die Gefäßwand durchwuchern und gleichfalls metastatische Geschwulstknoten bilden, und zwar um so leichter, als Gefäßendothel nach der Beobachtung von Wegelin an solchen Stellen stets fehlt.

Die entstandenen Geschwulstknoten infizieren, wie die Untersuchung meines

3. Falles ergibt, mit ihren Zellen die benachbarten Gewebspartien und bilden den Ausgangspunkt neuer Geschwulstherde. Dies geht vermittelt der Kapillaren vor sich. Infolge der Langsamkeit des Blutstromes in den Kapillaren werden die Geschwulstzellen gewöhnlich nicht weit von den Mutterknoten fortgetragen. Nicht selten werden die Geschwulstzellen in der Nähe der Mutterknoten festgehalten und bilden kleine Tochterknoten, die nahe beieinander liegen, bisweilen in Form einer regelmäßigen Reihe dem Verlauf einer und derselben Kapillare oder eines kleinen Gefäßchens entlang. Dann zerstören die Knötchen die Gefäßwandungen, dringen in die Gewebsspalten ein, konfluieren miteinander und infizieren wiederum die benachbarten Gewebe mit ihren Zellen.

Das ist der übliche Gang der Ausbreitung der Geschwulst in der Leber. Es ist klar, daß die Geschwulst, so lange die Ausbreitung dem System der Pfortader entlang in der beschriebenen Reihenfolge vor sich geht, die Grenzen der Leber nicht überschreiten kann, bevor sich das ganze Organ nicht in eine Geschwulstmasse verwandelt hat. Aber so lange leben die Kranken nicht.

Wegelin<sup>7)</sup> beobachtete Geschwulstzellen auch in der A. hepatica. In bezug auf die Resultate unterscheidet sich dieser Weg von dem vorigen kaum, weil die Geschwulstzellen hier einem Netz von Kapillaren begegnen, in welche die A. hepatica ausläuft und folglich gleichfalls in der Leber bleiben.

Wie aber aus den Beobachtungen der Autoren hervorgeht, findet die Geschwulst auch über die Grenzen der Leber hinaus einen Weg. Oben wurde bereits erwähnt, daß die Geschwulstmasse, indem sie ihr Wachstum im Gebiete der Zentralvene beginnt, wenn auch in unbedeutendem Teile sich den Zentralvenen entlang nach den Vv. hepaticae ausbreiten kann. Dies hat auch Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> in seinem ersten Falle beobachtet, wo die Geschwulst, sich gleichzeitig der Pfortader entlang ausbreitend, auch in die V. hepatica eingedrungen ist. Sobald die Geschwulst auf diesem Wege die V. cava inferior erreicht hat, erlangt sie Zutritt zu den verschiedenen Organen des Organismus.

Die nächsten Stellen der Metastasenbildung sind natürlich die Organe der Brusthöhle, und am häufigsten die Lungen. Welche gewaltige Anzahl die metastatischen Knoten erreichen können, lehrt mein zweiter Fall, wo sie augenscheinlich einen großen Teil des Lungenumfanges einnahmen, trotzdem die Knoten selbst nicht mehr als 1 cm im Durchmesser hatten. Solche Fälle sind aber selten. In der mir bekannten Literatur kann auf den 4. Fall von Lissauer<sup>9)</sup> und auf den 17. Fall von Goldzieher und Zoltan von Bòkay<sup>2)</sup> hingewiesen werden, wo gleichfalls zahlreiche metastatische Geschwulstherde bestanden. Dieselben waren aber auf den Pleuren zerstreut und mohnkorn- bis bohngroß. In dem 3. Falle von Lissauer wurde nur ein einziger erbsengroßer, gelber und nicht sehr fester Knoten gefunden, der in der linken Lungenspitze gleichfalls unter der Pleura saß. Die Art und Weise der Ausbreitung der Geschwulst in den Lungen habe ich bei der Untersuchung meines zweiten Falles beschrieben.

Gleichzeitig mit den Geschwulstknoten in den Lungen findet man bisweilen ebensolche Knoten in den übrigen Teilen des Organismus. So hat beispielsweise Lissauer in den oben erwähnten Fällen Geschwulstmetastasen im Zwerchfell, Omentum, Peritoneum, in der Milz und unter der Haut in der Gegend einer Rippe beobachtet, wo der Knoten die Größe einer Pflaume erreichte. In ihrem 19. Falle haben Goldzieher und Zoltan von Bókay außer Geschwulstknoten in den Lungen noch Geschwulstmetastasen im Gehirn beobachtet. Huguenin<sup>3)</sup> fand an einer Leiche metastatische Knoten in der Clavicula, im Omentum und in den Lumbalwirbeln, von denen ein großer Teil fast durchweg durch die Geschwulst substituiert war: es war von denselben nur noch die subperiostale Schicht vorhanden. Im Falle von Schmidt (zitiert nach Wegelin<sup>7)</sup>) fand man einen Geschwulstknoten im Brustbein. Prym<sup>11)</sup> fand einen metastatischen Knoten im Schädeldach, der gänseeigroß, von gelbgrüner Farbe und von charakteristischer mikroskopischer Struktur war. Der Knoten war mit der harten Stirnhaut verwachsen und durch das Schädeldach durchgewuchert, wobei das letztere in einer Ausdehnung eines Fünfmärkstückes (etwa 4 cm im Durchmesser) zerstört war. Alle diese Fälle weisen darauf hin, daß die Verschleppung der Geschwulst über die Grenzen der Leber hinaus hauptsächlich auf dem Wege der Blutgefäße vor sich geht.

### Mikroskopische Eigenschaften der Geschwulst.

#### I.

Die zum Bestande des parenchymatösen Leberkarzinoms gehörenden Zellen sind hinsichtlich ihrer Eigenschaften und ihrer Disposition so verschiedenartig, daß es nicht wenig Mühe kostete, die histologische Natur derselben zu definieren. Die Meinungsverschiedenheiten in bezug auf die Histogenese der Geschwulst gingen darauf hinaus, daß manche Forscher alle Epithelgeschwülste der Leber von den Zellen der Gallengänge ableiteten, während andere aus den Leberepitheliomen eine besondere parenchymatöse Form auszusondern begannen, für welche ihrer Meinung nach die Leberzellen selbst den Mutterboden abgaben.

Die erste Ansicht hatte noch vor kurzem überzeugte Verfechter in Herxheimer und Fischer (zit. nach Wegelin) und in Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup>, während die zweite Ansicht lange vor diesen Autoren von Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> im Jahre 1894 zum Ausdruck gebracht worden ist. Die neuesten eingehenderen Untersuchungen von Wegelin, Goldzieher und Zoltan von Bókay, Huguenin<sup>3)</sup>, Yamagiva<sup>4)</sup> haben die Ansicht von Siegenbeck van Heukelom und der übrigen Gegner von Fischer und Herxheimer bestätigt und ergänzt. Am meisten haben zur Aufklärung der Frage in dieser Richtung Goldzieher und Zoltan von Bókay beigetragen. Diese Autoren haben 21 Fälle von primärem Leberkarzinom untersucht und teilen dieselben nach der histologischen Natur in zwei

<sup>11)</sup> Prym, Fettinfiltration in der Metastase eines primären Leberzellenkrebses. Frankf. Ztschr. f. Path. 1912, Bd. 2, H. 2, S. 170.

Hauptgruppen. Die Fälle 1, 3 und 5 stellen Geschwülste aus kleinen, etwas polymorphen Zellen dar. Diese Zellen sind nach ihrer Meinung sehr wenig differenziert, und wenn sie in einem so hochdifferenzierten Organ wie die Leber vorkommen, so ist es schwer anzunehmen, daß sie sich aus dem Leberparenchym entwickelten. Es ist leichter, sie vom Epithel der Gallenkanälchen abzuleiten, und zwar per analogiam mit den Schleimhäuten, die mit zylindrischem Epithel ausgekleidet sind, von dem sich derartige Geschwülste entwickeln.

Die Autoren können es nicht bestimmt sagen, welcher Art Gallengänge die von ihnen beschriebenen Geschwülste liefern können. Aber am wahrscheinlichsten ist es, daß den Ausgangspunkt für diese Geschwülste die größeren Gallengänge von der Art des Ductus choledochus bildeten.

Im 2. und 4. Falle fanden die Autoren das gewöhnliche Bild von Adenokarzinom der Leber. Von der morphologischen Natur der Geschwulst und von der Möglichkeit, einen genetischen Zusammenhang zwischen den Zellen derselben und den Leberzellen festzustellen, ausgehend, leiten die Autoren auch diese beiden Fälle von Epithel der Gallengänge mittleren Kalibers bzw. der noch kleineren ab.

In den übrigen 14 Fällen trat nach Ansicht der Autoren die morphologische Verwandtschaft zwischen den Zellen der Geschwulst und denjenigen der Leber selbst deutlich in den Vordergrund. Die Geschwulstzellen sind polygonal und gleichen ihrer Größe nach einer mittleren Leberzelle. Es kommen aber auch große, selbst Gigantenzellen vor, die in den ersten 7 Fällen nicht beobachtet worden sind.

Von den von den Autoren erwähnten Zellformen abgesehen, habe ich in analogen Geschwulstknoten noch kubische und zylindrische Zellen beobachtet, die dem Epithel der Gallenkanälchen ähnlich waren. Diese Zellen sind aber eine zufällige Erscheinung und in ein und denselben diffusen Gruppen mit den polymorphen Zellen vermischt. Infolgedessen muß man ihre Form als eine Art Polymorphismus betrachten, der nicht durch die Histogenese, sondern durch mechanische Wachstumsverhältnisse der Zellen bedingt ist. An und für sich können diese Zellen somit nicht gegen die Entstehung der Geschwulst aus dem Leberparenchym sprechen, um so mehr, als neben diesen Zellen in denselben Geschwulstknoten auch Zellen vorkommen, deren hepatische Natur kaum einem Zweifel unterliegen kann.

Viele von diesen Zellen besitzen die Fähigkeit, Galle nicht nur in den Geschwulstknoten der Leber selbst, sondern auch in den Metastasen zu sezernieren. In dem zweiten der von mir beschriebenen Fälle habe ich in den Zellen der Lungenmetastasen sehr deutlich längliche und gabelförmig sich verästelnde, grüne Figuren beobachtet, wie man sie in normalen Leberzellen bei Gallenstauung antrifft. Dieselbe Erscheinung haben auch andere Autoren beobachtet. Wegelin hat in seinem ersten Falle Galle in den Zellen eines metastatischen Lungenknotens beobachtet. Außerdem zitiert Wegelin gleichartige Beobachtungen von Heller und Schmidt, von denen der letztere im Brustbein einen metastatischen Geschwulstknoten beobachtete, der aus Leberzellen gebaut war, welche Galle sezernierten.

In dem 3. Falle von Lissauer<sup>9)</sup> wurde Galle in den Zellen der metastatischen Lungenknoten beobachtet. Gelbliche Geschwulstknoten haben Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> in den Lungen, und zwar im 17. Falle, Prym im Schädeldach beobachtet, wobei in den Blastombalken Höhlen mit grüngelblicher bzw. dunkelgrüner Flüssigkeit bestanden, die ihrem Aussehen nach an Galle erinnerte. Ich bin der Meinung, daß die erwähnten Beobachtungen mit ziemlicher Sicherheit die Tatsache feststellen lassen, daß die Geschwulstzellen in den metastatischen Knoten Galle absondern. Was die sekretorische Fähigkeit der Zellen in den primären Geschwulstknoten betrifft, so sind die bezüglichen Namen so häufig, daß ich es für überflüssig erachte, die betreffenden Autoren zu zitieren. Häufig wird auf die Neigung der Geschwulstzellen hingewiesen, sich in Form von Reihen oder Balken anzuordnen, die ihrem Aussehen nach an die Leberbalken erinnern, wenn sie auch nicht die Regelmäßigkeit aufweisen, wie sie in der normalen Leber gegeben ist. Diese Erscheinung habe auch ich in den metastatischen Geschwulstknoten in den Lungen, und zwar in meinem zweiten Falle, beobachtet. In Verbindung mit dem oben erwähnten Merkmale der Geschwulstzellen liefert die in Rede stehende Erscheinung eine weitere Bestätigung für die Annahme ihrer hepatischen Natur.

## II.

Der überzeugendste Beweis für die genetische Identität der Leber- und Geschwulstzellen ist die mikroskopisch festgestellte Tatsache des direkten Überganges der Leberzellen in die Geschwulstzellen. Diese Erscheinung wurde schon längst bemerkt, aber verschiedentlich gedeutet, so daß sie bis auf den heutigen Tag noch den Gegenstand lebhafter Erörterungen in der Literatur bildet.

Schon Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> hat im Gegensatze zu der Ansicht von Brissaud, Bonome und Weigert mit voller Bestimmtheit sich für den zweifellosen Übergang der Leberzellen in atypische Geschwulstzellen ausgesprochen. Siegenbeck van Heukelom hat in seinen drei Fällen dies beobachtet und behauptet, daß dasselbe auch vor ihm die Mehrzahl der Forscher beobachtet hat.

Heussi hat jedoch im Jahre 1898 (zit. nach Wegelin<sup>7)</sup>) diesen direkten Übergang der einen Zellen in die andern in Abrede gestellt, und zwar auf Grund der Tatsache, daß „Orange G“ sie ungleichmäßig färbt, und daß zwischen den Geschwulst- und Leberzellen scharfe Grenzen beobachtet werden. Was aber die Beobachtung von Siegenbeck van Heukelom betrifft, so erklärt sie Heussi dadurch, daß die Geschwulstzellen den Kapillaren entlang wachsen, die Leberzellen zerstören und irrtümlich als Übergang der Leberzellen in Geschwulstzellen gedeutet werden, trotzdem sie es in Wirklichkeit nicht sind.

Im Jahre 1902 hat Herxheimer (zit. nach Wegelin) und im Jahre 1903 Fischer zu beweisen gesucht, daß alle epithelialen, primären Lebertumoren nur aus dem Epithel der Gallengänge entstehen können. Zur Bestätigung dieser Ansicht weist Fischer u. a. darauf hin, daß die Wucherung der Gallengänge bei primären Leberkarzinomen als gewöhnliche Erscheinung beobachtet wird.

Andererseits werden diejenigen Stellen, die von den Autoren als Übergang der Leberzellen in Geschwulstzellen betrachtet werden, nach *Fischer* in der Leber auch bei sekundären Karzinomen in derselben beobachtet. Infolgedessen können sie nicht als Beweis dafür dienen, daß das primäre Leberkarzinom sich aus den Leberzellen entwickeln kann.

Der Ansicht von *Fischer* ist im Jahre 1905 *Wegelin*<sup>7)</sup> energisch entgegengetreten. Er weist auf seinen ersten Fall von Lebertumor hin, in dem eine Wucherung der Gallengänge nicht vorhanden war, diejenigen wenigen ausgenommen, die sich um den großen Geschwulstknoten entwickelt hatten. Diese Gallengänge liegen aber inmitten von Bindegewebe und sind hinsichtlich ihrer Entwicklung mit diesem letzteren und nicht mit der Geschwulst verknüpft. Ferner beschreibt *Wegelin* auf Grund eigener Beobachtungen solche Erscheinungen, die man vom Standpunkte *Fischers* und dessen Gesinnungsgenossen nicht erklären kann. In seinem ersten Falle fand *Wegelin* einen Geschwulstknoten von 4 mm im Durchmesser, der durch seine Beziehung zum benachbarten Gewebe der Leber auffiel. Ein einziger schmaler Lebertrabekel beginnt, indem er an den Knoten herangeht, sich allmählich zu erweitern und setzt sich im Knoten selbst fort, indem er ein Bestandteil desselben wird. Die zu beiden Seiten der Lebertrabekel liegenden Kapillaren setzen sich gleichfalls unmittelbar in die Masse des Geschwulstknotens fort. Nichtsdestoweniger bemerkt der Autor, daß die Geschwulstzellen sich von den Leberzellen durch ihr helleres Aussehen und durch ihre bläschenförmigen Kerne unterscheiden. An der Berührungsstelle mit den Leberzellen haben sie die gleiche Breite wie jene. In der Richtung zur Mitte des Knotens erweitern sich die Geschwulstzellen etwas; ihrer erweiterten Seite liegen 2 oder 3 folgende Geschwulstzellen an, und so entstehen bei Zunahme der Breite der Zellgruppen typische Geschwulstbalken.

In seinem 4. Falle beschreibt *Wegelin*<sup>7)</sup> einen andern Knoten, an dessen verschiedenen Stellen die aus Geschwulstzellen gebildeten Balken die typische Fortsetzung der Leberbalken bilden. Die Grenze zwischen dem Knoten und dem normalen Lebergewebe kann man in solchen Fällen nur daran erkennen, daß die Kapillaren hier mehr oder minder erweitert sind, während die Leberbalken größtenteils konzentrisch um den Geschwulstbalken herum verlaufen.

Indem er seine Beobachtungen der Ansicht *Fischers* entgegenhält, kann sich *Wegelin* immerhin nicht entschließen, sich bestimmt darüber auszulassen, wie die Geschwulst aus dem Leberparenchym entsteht. Die Ursache dieser Unentschlossenheit liegt wahrscheinlich in dem Umstande, daß es *Wegelin* nicht gelungen ist, zwischen den Geschwulstzellen und den Leberzellen Übergangsformen zu finden, die für ihn den Stempel der absoluten Sicherheit hätten. *Wegelin* gibt zu, daß es an vielen Stellen zwischen den beiden Zellarten deutliche Grenzen nicht gibt. Es werden aber Geschwulstzellen, die ihrem Protoplasma nach den Leberzellen ähnlich sind, auch in den zentralen Teilen der Geschwulst beobachtet und müssen infolgedessen nach der Ansicht von *Wegelin* als Geschwulstelemente und nicht als Übergangsformen gedeutet werden. *Lissauer*<sup>8)</sup>

hat in seinem ersten Falle bemerkt, daß die Geschwulstzellen sich von den Leberzellen nur durch ihre Größe und selten auch dadurch unterscheiden, daß sie multinukleär sind.

Weit vollständiger und bestimmter äußern sich zu der angeschnittenen Frage Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup>. In ihrem 12. Falle beschreiben sie unmittelbaren Übergang von Lebertrabekeln und Kapillaren in die Geschwulst. Hierbei weisen die Autoren darauf hin, daß der Unterschied zwischen den Leber- und Geschwulstzellen in bezug auf die Körnung und die Pigmentation des Protoplasmas sowie auch in bezug auf die Färbbarkeit desselben nach und nach verschwindet. Analoge Erscheinungen haben die Autoren auch in andern Fällen, beispielsweise in den Fällen 10 und 15, beobachtet. Besonders lehrreich ist aber ihr 20. Fall. Es befindet sich hier in der Nähe der Geschwulstmasse von dieser durch Zwischenschichten vom Lebergewebe abgesondert, ein Knoten, der aus 6 Balken besteht. Die Kerne seiner Zellen sind mäßig polymorph, chromatinreich, schwach basophil, wodurch sie sich von den Leberzellen unterscheiden. Die Balken des Knotens bestehen aus 3 bis 5 Zellreihen, sind durch Kapillaren abgegrenzt und gehen direkt in die Balken des anliegenden Lebergewebes über, wo einzelne Kerne angetroffen werden, die denjenigen der Geschwulstzellen ähnlich sind.

Dieser Knoten ist, wie die Serie von Schnitten ergeben hat, mit einem andern Geschwulstherde nirgends verbunden. Desgleichen ist seine Entstehung keine metastatische. Die Kapillaren in der Nähe dieses Knotens sind überall frei von Geschwulstzellen, und das Lebergewebe um denselben herum bietet keine Kompressionserscheinungen dar, wie dies in der Nähe der metastatischen Knötchen in ihren früheren Entwicklungsstadien der Fall ist.

Infolgedessen halten die Autoren einzig und allein den Schluß für gerechtfertigt, daß der beschriebene Geschwulstknoten unmittelbar aus den Leberzellen entstanden ist. Die Geschwulst hat zunächst trabekulären, dann alveolären Bau, wobei in derselben das Bindegewebe wuchert, während die Kapillaren verschwinden. Die Autoren nennen diese Geschwulst Karzinom und glauben, daß vor ihnen einen derartigen Bau in der Leber in der Literatur noch niemand beschrieben hat.

Die soeben geschilderten Beobachtungen von Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> stimmen in vielen wesentlichen Zügen mit dem überein, was ich oben in meinem zweiten und dritten Falle bei der Betrachtung der mikroskopischen Geschwulstknötchen beschrieben habe. Besonders deutlich ist diese Übereinstimmung mit meinem zweiten Falle. Die von mir beschriebenen Knötchen unterscheiden sich nur dadurch, daß die Leberbalken beim Übergang in die Geschwulst entweder ihre Dimensionen nicht ändern oder aber dünner (schmäler) werden, während die Balken des Geschwulstknötchens aus einer einzigen Zellreihe gebaut, sehr kurz sind und bald nach ihrem Ursprung mit den atypischen Teilen der Geschwulst konfluieren, welche alveolärer Natur sind. Der Übergang der Leberbalken in die Geschwulst an und für sich aber, in Begleitung von Kapillaren ist in meinen Fällen ebenso ausgeprägt wie in den Fällen von Goldzieher und Zoltan von Bókay.

Auf Grund der neuesten Beobachtungen und in Verbindung mit den Beobachtungen der früheren Autoren, wie beispielsweise *Siegenbeck van Heukelom*<sup>6</sup>, kann man die Frage des Überganges der Leberzellen in Geschwulstzellen von demselben Typus gegenwärtig als endgültig im positiven Sinne gelöst betrachten.

### III.

Dieser Übergang ist mit Veränderung der morphologischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften der Leberzellen sowie deren plastischen Vermögens verknüpft. Infolgedessen bin ich der Meinung, daß man den „Übergang“ der Leberzellen als „Umwandlung“ derselben in Geschwulstzellen auffassen kann.

Sämtliche erwähnten Veränderungen in den Leberzellen, die diesen Umwandlungsprozeß kennzeichnen, sind bis jetzt noch nicht genügend erforscht, und zwar sowohl an und für sich als auch hinsichtlich ihrer chronologischen Konsequenz und ihrer Wechselbeziehungen zueinander. Immerhin weist die vorhandene Literatur, namentlich die neueste, über die besprochenen Fragen bereits einige wesentliche Daten auf.

#### Veränderung der morphologischen Eigenschaften des Protoplasmas der Leberzellen.

Es ist oben bereits mehrmals darauf hingewiesen worden, daß die Zellen der inneren Teile der Geschwulst nicht selten vom Typus der normalen Leberzellen abweichen, so daß man sie als spätere Umwandlungsstadien ansehen muß. Andererseits geben die peripherischen Zellen der Geschwulstknoten, die vom normalen Lebergewebe durch eine faserige Kapsel getrennt sind, gleichfalls keine festen Anhaltspunkte für die Beurteilung des Verlaufs ihrer morphologischen Veränderungen schon einzig und allein infolge von Störung des unmittelbaren Zusammenhanges mit den Leberzellen.

Infolgedessen ist es zweckmäßiger, über die Anfangsstufen dieser Veränderungen zu urteilen, indem man die peripherischen Zellen der Geschwulstknoten mit denjenigen Leberzellen vergleicht, die mit diesen in unmittelbarer Verbindung stehen.

Aus den oben geschilderten Beobachtungen von *Goldzieher* und *Zoltan von Bókay*<sup>2</sup>), ferner aus dem 4. Falle von *Wegelin*<sup>7</sup>), desgleichen aus zweien meiner Beobachtungen geht hervor, daß beide Zellarten an solchen Stellen sich hinsichtlich ihrer Größe voneinander nicht besonders scharf unterscheiden. Infolgedessen kann man, wenn man sich lediglich nach der Größe richtet, hier keine Grenze für die normalen Leberzellen angeben, hinter der sie schon den Charakter von Geschwulstzellen annehmen. Außerdem verläuft die zur Beobachtung gelangende Sukzessivität der Veränderungen der Größe der Zellen in verschiedenen Fällen verschieden, bis zu diametral entgegengesetzten Verhältnissen. *Wegelin* hat in einem Falle an den Rändern und hier und da im Zentrum des Geschwulstknotens Geschwulstzellen gefunden, die sich ihrer Größe nach von den Leberzellen in keiner Weise unterschieden. Die übrigen Zellen desselben Knötchens haben sich in der Richtung zum Zentrum vergrößert. In meinen Fällen ver-



kleinerten sich die Leberzellen in derselben Richtung oder behielten ihre gewöhnliche Größe. Im großen und ganzen haben Goldzieher und Zoltan von Bókay in einigen der oben erwähnten Fälle dasselbe beobachtet. Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> hat in seinem zweiten Falle atypische Geschwulstzellen gesehen, die den normalen Leberzellen eng anlagen und sich von diesen ihrem Aussehen nach scharf unterschieden. Lissauer<sup>9)</sup> hebt in seinem 3. und 4. Falle hervor, daß die randständigen Geschwulstzellen bedeutend größer sind als die benachbarten Leberzellen.

Auch in der Dicke der Geschwulstknötchen beobachtete man nicht selten dieselbe Verschiedenartigkeit der Größe der Zellen. Außer mir hat dies beispielsweise Siegenbeck van Heukelom beobachtet: in seinem ersten Falle waren die Geschwulstzellen größer, im zweiten Falle kleiner als die Leberzellen, im dritten Falle zeichneten sich die Geschwulstzellen durch außerordentlichen Polymorphismus aus. Huguenin<sup>3)</sup> beobachtete in den Geschwulstknötchen Zellen, die kleiner als die Leberzellen waren. Wegelin<sup>7)</sup> beobachtete in seinem ersten Falle in den großen Knoten Geschwulstzellen, die sich zu den Leberzellen wie 1 : 2, seltener wie 3 : 4 verhielten.

Aus vorstehendem geht klar hervor, bis zu welchem Grade die Veränderungen in der Größe der Geschwulstzellen verschiedenartig sind und wie unbestimmt das Verhältnis dieser Veränderungen zur Größe der normalen Leberzellen ist. Infolgedessen kann man nicht denken, daß die Veränderung der Größe der Zellen stets einen direkten und wesentlichen Zusammenhang mit der Umwandlung des Leberparenchyms in Geschwulst haben könnte. Dieser Gedanke wird durch den Umstand bestätigt, daß Veränderung der Größe der Leberzellen auch ohne Übergang derselben in Geschwulst beobachtet wird, so beispielsweise bei Leberzirrhosen, die mit Blastombildung nicht kompliziert sind.

Außer den Veränderungen der Größe machen sich in den Leberzellen bei deren Umwandlung in blastomatöse Zellen auch andere Erscheinungen bemerkbar. Nach den Beobachtungen von Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> (1. Fall) wird das Protoplasma der Geschwulstzellen heller, grobkörnig, das Pigment, welches für die Leberzellen im normalen Zustande charakteristisch ist, verschwindet gewöhnlich. Diese Beobachtungen werden durch den 4. Fall von Lissauer<sup>9)</sup> und durch die ersten drei Fälle von Wegelin<sup>7)</sup> bestätigt. Wegelin fügte hierbei noch hinzu (1. Fall), daß die Körner im Protoplasma der Geschwulstzellen weniger gleichmäßig angeordnet sind als in den Leberzellen. Die erwähnten Erscheinungen werden jedoch nicht immer und nicht in allen Geschwulstzellen beobachtet. In denselben drei Fällen von Wegelin waren inmitten der Geschwulstzellen mit den erwähnten Veränderungen im Protoplasma auch Zellen vorhanden, die hinsichtlich ihrer Körnung und ihrer Pigmentation den Leberzellen vollkommen ähnlich waren oder von diesen letzteren sich nur wenig unterschieden. Im 4. Falle von Wegelin war das Protoplasma der Geschwulstzellen demjenigen der Leberzellen ähnlich, ließ aber die bräunliche Färbung desselben vermissen. Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> haben in ihrem 10., 12. und 14. Falle

in den Geschwulstzellen dieselbe Körnung beobachtet, wie sie in den Leberzellen besteht. In meinen Fällen konnte ich einen deutlichen und konstanten Unterschied in der Körnung des Protoplasmas der beiden Zellarten nicht wahrnehmen. Ich kann nur sagen, daß die Mehrzahl der Geschwulstzellen schwächer pigmentiert ist als die Leberzellen, jedoch gilt das nicht für alle. Im 3. Falle von Lohlein waren die Geschwulstzellen den Leberzellen ähnlich und teilweise stark pigmentiert (zitiert nach Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup>). Im 19. Falle von Goldzieher und Zoltan von Bókay waren die Geschwulstzellen teilweise stark pigmentiert, und zwar teilweise mit eisenhaltigem, teilweise mit eisenfreiem, gelbem Pigment. Außerdem hat Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> inmitten von gewöhnlichen Leberzellen plötzliches Auftreten von grobkörnigen, pigmentlosen Zellen beobachtet, die sich mit Eosin schwächer färbten und größere Kerne hatten. Die Grenze dieser Zellen ist häufig sehr schwer festzustellen (2. Fall).

Aus dieser Verschiedenartigkeit in den charakteristischen Eigenschaften der beiden Zellarten geht folgendes hervor:

1. Zwischen Blastomzellen kommen Exemplare von Leberzellen mit Körnung und Pigmentation des Protoplasmas vor, während zwischen den Leberzellen Exemplare vorkommen, die nach der beschriebenen Beschaffenheit des Protoplasmas den Blastomzellen ähnlich sind.

2. Diese Ähnlichkeit bezieht sich entweder auf die Körnung oder auf die Pigmentation, seltener auf beide Eigenschaften zugleich in ein und denselben Zellen. Hierzu möchte ich als eigene Meinung hinzufügen, daß

3. die Grenzen zwischen den beiden Zellarten hauptsächlich in denjenigen Fällen sehr scharf sind, in den zwischen vielen Zellen der einen Art einzelne Zellen der andern Art liegen, die sich von den benachbarten Zellen gleichzeitig durch ihre Körnung sowohl wie durch ihre Pigmentation unterscheiden.

#### Veränderung der chemischen Eigenschaften des Protoplasmas der Zellen.

Heussi (zitiert nach Wegelin<sup>7)</sup>) weist darauf hin, daß die Leber- und Geschwulstzellen sich voneinander durch die chemischen Eigenschaften des Protoplasmas unterscheiden: Orange G färbt die Blastomzellen heller als die Leberzellen. Zugleich mit dem scharfen Hervortreten der Grenzen der blastomatösen Zellen hielt Heussi die erwähnte Eigentümlichkeit der Färbung für genügenden Grund, um die Möglichkeit eines direkten Überganges der Leberzellen in Blastomzellen in Abrede stellen zu dürfen. Durch Färbung mit Orange ist es Wegelin<sup>7)</sup> in seinem ersten Falle gelungen, die Blastomzellen von den Leberzellen selbst in denjenigen Fällen zu unterscheiden, wo die Leberzellen ohne scharfe Unterschiede in andern Beziehungen unmittelbar in das Blastom übergingen. Wie Heussi, so hat auch Wegelin hellere Färbung des Protoplasmas der blastomatösen Zellen im Vergleich zu den Leberzellen bei Einwirkung von Orange auf dieselben festgestellt.

In andern Blastomknoten von ein und demselben Falle ergab das Orange

jedoch keinen Unterschied zwischen den beiden Zellarten. Auch in dem zweiten Falle wurden bei Wegelin nicht wenig Blastomzellen angetroffen, die sich mit Orange genau so färbten wie Leberzellen. Dieselben Verhältnisse zeitigte auch das Eosin. Bei einem von Yamagiva's Fällen, die Kinder betrafen, färbte sich beispielsweise das Protoplasma der Blastomzellen mit Eosin rötlich (vgl. Literaturquelle sub 4, III. Embr. Anlage).

Bei der Anwendung von basischen Farben erhielt man folgende Resultate: Das Hämatoxylin färbte das Protoplasma überhaupt intensiver als dasjenige der Leberzellen. Dies beobachteten beispielsweise Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> (1. Fall) und Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> (Fälle 8, 10, 13, 15). Wegelin<sup>7)</sup> erhielt bläuliche Färbung des Protoplasmas der Blastomzellen, als er Hämalun anwendete (1. Fall). In den großen Knoten von demselben Falle wurde jedoch bläulicher Ton in den erwähnten Zellen schon selten beobachtet. In dem ersten Falle von Siegenbeck van Heukelom wurde noch Karmin angewendet. Das Protoplasma der Blastomzellen färbte sich hierbei etwas intensiver als dasjenige der Leberzellen. Dieser Unterschied war jedoch gering und trat hauptsächlich an der Peripherie der blastomatösen Zellgruppen zutage.

Bei meinen Untersuchungen verwendete ich sämtliche erwähnten Färbemethoden. Die konstantesten Resultate zeitigte das Hämalun, welches das Protoplasma der Blastomzellen im Vergleich zu demjenigen der Leberzellen intensiver färbte. Orange, Eosin und die übrigen Farbstoffe brachten eine konstante und bestimmte Beziehung zum Protoplasma der beiden Zellarten nicht zutage. Davon ist bei der Schilderung der mikroskopischen Untersuchungen des 2. und 3. Falles näher die Rede gewesen.

Wenn ich die verschiedenen Resultate, wie sie die Wirkung der verschiedenen Farbstoffe auf das Protoplasma der Zellen ergeben haben, einer summarischen Betrachtung unterziehe, gelange ich zu dem Schlusse, daß die Leberzellen bei ihrer Umwandlung in Blastom zweifellos eine Veränderung ihrer chemischen Eigenschaften erfahren. Das Wesen dieser Veränderungen kennen wir aber nicht. Desgleichen sind wir vorläufig nicht in der Lage, genau festzustellen, in welcher Richtung diese Veränderungen vor sich gehen. Wenn zahlreiche Tatsachen auf die Entstehung von Basophilie im Protoplasma der Leberzellen bei ihrer Umwandlung in Blastom hinweisen, so kann man anderseits nicht verschweigen, daß an andern Stellen bei demselben Prozeß azidophile Eigenschaften sich geltend machen. Hier wäre es angebracht, darauf hinzuweisen, daß die chemischen Veränderungen im Zellprotoplasma nicht selten mit Zunahme seiner Durchsichtigkeit einhergehen. Diese Erscheinung entsteht ihrerseits nicht nur auf der Basis der blastomatösen Umwandlung des Protoplasmas, sondern auch auf der Basis von degenerativen atrophischen Veränderungen desselben, beispielsweise auf der Basis von Fettinfiltration bzw. Hydropie, wovon oben bereits die Rede war. Nun folgt daraus die Frage, ob sich nicht die Unbeständigkeit der Färbung des Zellprotoplasmas durch Beimischung von atrophischen Veränderungen zum Prozeß der blastomatösen Um-

wandlung der Leberzellen erklären ließe. Dieser Umstand kompliziert die Untersuchung noch mehr und spricht für die Notwendigkeit genauerer mikrochemischer Untersuchungsmethoden.

Auf die beschriebenen morphologischen und chemischen Veränderungen des Protoplasmas bleibt die Gesamtheit der Erscheinungen, die in den Leberzellen bei deren Umwandlung in Blastomzellen beobachtet werden, nicht beschränkt. An diesem Prozeß sind auch die Zellkerne beteiligt.

#### Veränderungen in den Kernen.

Nach den Beobachtungen von Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> nehmen die Kerne der Leberzellen, die karzinomatös zu degenerieren beginnen, an Größe zu. Die Chromatinmenge in denselben vergrößert sich gleichfalls, und die Form der Kerne wird verschiedenartig. Die Körperkernchen werden hierbei gleichfalls bedeutend größer, desgleichen die Paranucleoli. Alle diese Veränderungen steigern sich, je mehr sich die Leberzellen dem Blastom nähern. Wegelin<sup>7)</sup> fügt hinzu, daß die Kerne der Geschwulstzellen die Größe von 6 bis 12  $\mu$  im Durchmesser erreichen, während die Kerne der Leberzellen die Größe von 5 bis 6  $\mu$  nicht übersteigen. In den breiten Chromatinmaschen werden in den vergrößerten Kernen bisweilen 2 oder 3 Körperkernchen angetroffen, deren größter Durchmesser 3  $\mu$  beträgt. Die Beobachtungen der erwähnten Autoren werden im großen und ganzen von Lissauer<sup>8)</sup> bestätigt. Huguenin<sup>3)</sup> spricht gleichfalls von Gigantenkernen in den Blastomzellen. Von ungewöhnlichem Chromatinreichtum und von Polymorphismus sprechen Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> (Fälle 10 und 11), teilweise auch Stromayer<sup>5)</sup>. Dasselbe habe im großen und ganzen auch ich beobachtet, wovon oben bereits ausführlich die Rede war. Siegenbeck van Heukelom und Wegelin glauben, daß die erwähnten Veränderungen sich nicht nur in den Geschwulstzellen, sondern auch in den Zellen des Leberparenchyms beobachtet werden, die sonst keine Unterschiede von den normalen Leberzellen aufweisen.

#### Chronologische Reihenfolge der Veränderungen in den Leberzellen bei deren Umwandlung in Geschwulstzellen.

Aus den oben erwähnten Beobachtungen geht hervor, daß die Umwandlung der Leberzellen mit den beschriebenen Veränderungen in den Kernen beginnt. Siegenbeck van Heukelom (vgl. Literaturquelle sub 6, S. 383—384) sagt im Schlußteil seiner Arbeit, daß das Protoplasma der Zellen sich erst nach dem Kern verändert. Das erste Zeichen der Protoplasmaveränderung ist der Verlust des Pigments, was auf den Verlust der Funktion hinweist. Das zweite Merkmal ist die grobe Körnung des Protoplasmas und die Fähigkeit desselben, sich mit Karmin etwas intensiver zu färben als die normalen Zellen. Die übrigen Besonderheiten der Geschwulstzellen bestehen nach Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> in degenerativen Veränderungen (Fettinfiltration). Goldzieher und Zoltan

von Bókay<sup>2)</sup> weisen in ihrem 12. Falle gleichfalls auf die vorangehende Veränderung der Kerne in den Leberzellen, wie es Siegenbeck van Heukelom beobachtet hat, hin. Diese letzteren Autoren fügen jedoch hinzu, daß die Zellen sich dann vermehren, isolierte Gruppen bilden, worauf erst die Eigenschaften des Protoplasmas sich zu verändern beginnen: es verschwindet in demselben die zarte Körnung, es tritt Basophilie (20. Fall) ein, und im Endresultat aller Veränderungen büßt das Protoplasma das Pigment ein, welches für die normale Leberzelle charakteristisch ist. Das soeben Gesagte wird durch meine Beobachtungen ergänzt. Im mikroskopischen Blastomknoten im zweiten Falle (Textfig. 1) unterschieden sich die Zellen von den Leberzellen hauptsächlich durch den größeren Umfang ihrer Kerne und den Chromatinreichtum in denselben. Nur einige Blastomzellen hatten ein helleres Protoplasma und färbten sich mit Eosin und Orange schwächer als die Leberzellen. Desgleichen waren in meinem 3. (Berliner) Falle die Blastomzellen nicht immer schwächer pigmentiert, als die Leberzellen und hatten nicht selten eine ebensolche zarte Körnung wie diese. Was die chemischen Eigenschaften ihres Protoplasmas betrifft, so hat sich als etwas Bestimmteres und Konstanteres nur eins erwiesen: die intensivere Färbung mit Hämalaun, als bei den Leberzellen.

Alle diese Veränderungen wurden im Protoplasma der Zellen beobachtet, die ihr atypisches Wachstum bereits begonnen und Blastomknoten gebildet hatten. Die Veränderungen im Protoplasma sind somit nach dem Beginn der Umwandlung der Zellen in Geschwulstzellen eingetreten. Infolgedessen kann man diese Veränderungen lediglich als Manifestationen des weiteren Lebens der blastomatösen Zellen betrachten, nicht aber als vorläufige Veränderungen, welche die Zellen für die Umwandlung vorbereiten. Dieser Gedanke wird durch die oben erwähnte Beobachtung bestätigt, wonach Verlust des Pigments und Veränderungen der übrigen Eigenschaften des Protoplasmas vorhanden sind, auch ohne daß in den Zellen Neigung zu Blastombildung auftritt.

Aus vorstehender Übersicht der Veränderungen der Zellen bei der Blastombildung ergibt sich folgende Konsequenz derselben: 1. Vergrößerung der Kerne und Zunahme der Chromatinmenge, 2. Vermehrung der Zellen, 3. Veränderungen im Protoplasma derselben: a) chemische Veränderungen (Färbbarkeit mit Hämalaun usw.), b) Verlust des Pigments und der zarten Körnung. In dieses Schema kann man im großen und ganzen die Mehrzahl der beobachteten Erscheinungen bringen. Aber anscheinend läßt es sich nicht sagen, daß in allen Fällen von Umwandlung der Leberzellen in Geschwulstzellen die Reihenfolge der Veränderungen gerade diese ist. In seinem ersten Falle spricht Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> u. a. von Zellen, die sich in Form von Schnüren und Röhren anordnen und ein grobes, gekörntes Protoplasma haben, wie die normalen Leberzellen. Nichtsdestoweniger weisen die Kerne derselben keine bemerkbaren Unterschiede von den gewöhnlichen Kernen der Leberzellen auf. In den Schnüren der Geschwulst hatte auch ich Gelegenheit, Kerne zu beobachten, die sich von den normalen anscheinend nicht unterscheiden. Daraus ergeben sich zwei Schlüsse:

1. entweder kann die Umwandlung der Leberzellen in Geschwulstzellen bisweilen ohne vorangehende Veränderungen in den Kernen vor sich gehen, oder 2. die vergrößerten Kerne können in den weiteren Generationen der Blastomzellen ihre ursprüngliche Form annehmen. Gegen den ersten Schluß spricht der Umstand, daß derselbe auf der Beobachtung der Zellen nicht im Stadium ihrer Umwandlung in Geschwulstzellen, sondern bereits nach erfolgter Umwandlung beruht. Zugunsten des zweiten Schlusses kann man die Erwägung vorbringen, daß die Zellen in den metastatischen Knoten, beispielsweise in der Lunge meines zweiten Falles, zweifellosen Geschwulstcharakter haben, ihrem Aussehen nach jedoch den normalen Leberzellen näher sind als viele Zellen in den Geschwulstknoten der Leber selbst. Es ist sehr möglich, daß die ersten Blastomzellen entfernte Nachkommen der zweiten sind. Siegenbeck van Heukelom macht in seinem ersten Falle darauf aufmerksam, daß die Zellen der in die Gefäße hineingewachsenen Geschwulst wieder den Leberzellen ähnlich werden, und zwar in jeder Beziehung, mit Ausnahme der Pigmentation, die hier fehlt. Diese Beobachtung ist der meinigen analog und spricht gleichfalls für die Anerkennung rückläufiger Veränderungen in den Kernen der Geschwulstzellen im Verlauf ihrer weiteren Entwicklung. Trifft dies aber zu, so erweitert sich die Bedeutung des oben angegebenen Schemas.

Aus der vorgebrachten Analyse der morphologischen und physikalisch-chemischen Veränderungen in den Zellen kann man ersehen, daß alle diese Erscheinungen zusammengenommen den Prozeß der Umwandlung der Leberzellen in Blastom zwar charakterisieren, an und für sich aber spezifische Merkmale dieses Prozesses nicht darstellen, da sie auch außerhalb desselben beobachtet werden. Das deutlichste und prägnanteste Merkmal der Umwandlung der Zellen ist die Veränderung ihrer plastischen (formativen) Fähigkeit. Zur Erörterung dieses Punktes möchte ich nun übergehen.

#### Veränderung der plastischen Fähigkeit der Leberzellen.

So wie die in den morphologischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der Geschwulstzellen eintretenden Abweichungen vom Prototypus auf deren genetischen Zusammenhang mit demselben hinweisen, so macht sich dies auch in bezug auf die plastische Fähigkeit der Zellen bei deren Umwandlung der normalen Leberzellen in Geschwulstzellen bemerkbar. Wie bereits bekannt, lagern sich die Geschwulstzellen sehr häufig in Reihen, die an Leberbalken erinnern. Diese Balken unterscheiden sich aber von den normalen durch ihre gleichmäßige Dicke und ihre atypische Anordnung. Viele Balken bestehen aus zwei oder einigen Zellschichten und erscheinen in Form von Schnüren. Von der morphologischen Seite abgesehen, sind die Schnüre weder in bezug auf die Reihenfolge ihrer Entstehung noch in bezug auf ihre weitere Formierung ganz aufgeklärt. Und doch könnte diese Aufklärung sowohl für die Auffassung der Geschwulst selbst als auch für die Feststellung ihres Platzes in der Reihe der übrigen primären Leberepitheliome von Bedeutung sein. Infolgedessen bilden die Schnüre bis auf den heutigen Tag den Gegenstand lebhafter Erörterungen in der Literatur.

Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> unterscheidet zweierlei Formen von Schnüren: die solide und diejenige mit Höhlen. Letztere Form ist in manchen Fällen den Gallengängen sehr ähnlich. In Anbetracht des Umstandes, daß der Verfasser solche Schnüre gleichzeitig mit alveolaren Gruppen von Geschwulstzellen vom hepatischen Typus gefunden hat, bezeichnet Siegenbeck van Heukelom die von ihm untersuchten Geschwülste als Adenokarzinome. Somit war hier die morphologische Ähnlichkeit der Zellgruppen der Geschwulst mit den Drüsenhöhlen mit ein Grund für obige Bezeichnung. Eggel<sup>1)</sup> nimmt gleichfalls diesen Standpunkt ein: er teilt das parenchymatöse Leberkarzinom in „Carcinoma solidum“ und in „Carcinoma adenomatosum“ ein, wobei er unter letzterer Bezeichnung die vorwiegende oder völlige adenomatöse Struktur der Geschwulst versteht. Wegelin<sup>7)</sup> stimmt mit der Eggelschen Teilung nicht überein, weil in der Gruppe „Carcinoma adenomatosum“ Fälle mit soliden Balken, die aus Leberzellen bestehen, vorkommen. Hierher gehört der Fall von Frohmann, den Eggel zum „Carcinoma adenomatosum“ hinzuzählt. Wegelin schlägt vor, das parenchymatöse Karzinom in „Carcinoma alveolare“ und in „Carcinoma adenomatosum“ einzuteilen. Eigentlich wiederholt Wegelin die Eggelsche Terminologie, legt aber seiner Einteilung ein anderes Prinzip zugrunde, nämlich den Charakter des Stroma. Gefäßstroma charakterisiert nach der Ansicht von Wegelin das „Carcinoma adenomatosum“, faseriges Stroma dagegen „Carcinoma alveolare“. Somit mißt Wegelin der Ähnlichkeit der Schnüre mit den Drüsenhöhlen nicht mehr die wesentliche Bedeutung bei, die von den übrigen Autoren diesem Merkmal zugeschrieben wird. Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> stellen die Richtigkeit der Wegelinschen Einteilung in Abrede. Diese Autoren sagen, daß die adenomatöse und die alveoläre Form in ein und demselben Falle vorkommen. Sie wollen dies besonders deutlich in ihrem 20. Falle beobachtet haben, in dem der alveoläre Knoten an der Peripherie adenomatös wurde. Sie bezeichnen sämtliche Geschwulstarten, die von den Leberzellen ihren Ausgang nehmen, mit dem einzigen Terminus „Carcinoma hepatocellulare“. Wie Wegelin, so halten auch diese Autoren die Entstehung von Höhlen in den Schnüren nicht als wesentliches Merkmal, welches man der Einteilung der Geschwulst hätte zugrunde legen können. Ribbert (zit. nach Orth<sup>1)</sup>) nennt die aus den Leberzellen entstandenen Geschwülste maligne Leberadenome (Adenoma hepatis malignum) zur Unterscheidung von den malignen Epitheliomen der Gallengänge, denen er die Bezeichnung „Adenocarcinoma“ beläßt. Ribbert legt somit dem Terminus „Adenoma“ nicht das morphologische, sondern das genetische Prinzip zugrunde. Orth<sup>1)</sup> lehnt jedoch die Ribbertsche Terminologie ab, weil jede maligne epitheliale Neubildung zu den Karzinomen gehört, wie dies auch aus dem Ribbertschen Terminus „Adenoma malignum“ hervorgeht. Dieser Terminus unterscheidet sich seinem Sinne nach von dem Terminus

<sup>12)</sup> J. Orth, Über einige Krebsfragen. Sitzungsber. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wiss. 1909, 2. Halbbd., S. 1225.

„Adenocarcinoma“ also nicht. Orth schlägt vor, die malignen Leberadenome Ribberts als Adenokarzinome zu bezeichnen, die aus den Leberzellen entstanden sind, zur Unterscheidung von den Adenokarzinomen, die vom Epithel der Gallenkanälchen ihren Ausgang genommen haben.

Aus vorstehenden Ausführungen geht klar hervor, wie verschieden die Ansichten der Autoren über das hier in Rede stehende Blastom sind. Desgleichen geht daraus die Tatsache hervor, daß die Verschiedenartigkeit der Ansichten durch die verschiedene Auffassung der Struktur der Geschwulst hauptsächlich ihrer Schnüre und Höhlen bedingt ist, die in denselben entstehen. Dieser Umstand veranlaßte mich, den Versuch zu machen, bei einer Serie von Schnitten die Struktur und die Bildung der Schnüre sowie auch die in denselben vor sich gehenden Veränderungen zu studieren. Beim Studium der Schnüre, hauptsächlich im 3. Falle, bin ich zu dem Schlusse gelangt, daß sie im wesentlichen diffuse Zellgruppen darstellen, während die Höhlen in denselben erst später infolge von Zerfall der zentral gelegenen Zellen entstehen. Ihren Entstehungsprozeß kann man folgendermaßen erklären: Die Leberzellen hören, indem sie sich in Geschwulstzellen verwandeln, nicht auf, Galle zu produzieren. Da aber ableitende Wege für sie nicht vorhanden sind, so wird das Protoplasma der Zellen mit Galle überfüllt und geht in Zerfall über, wie dies bei Gallenstauung auch in andern Fällen einzutreten pflegt. An Stelle der auf diese Weise zugrunde gegangenen Zellen bildet sich eine Höhle, die mit einer Mischung von Galle und Protoplasmafetzen sowie Bruchstücken von Kernen gefüllt ist. In denjenigen Fällen, in denen die Galle in relativ reichlicher Quantität vorhanden ist, kann dieselbe das Vorhandensein der Überreste der zerfallenen Zellen vollständig verdecken. Die erhaltenen Zellen fahren fort, Galle zu produzieren, welche in der Richtung des geringsten Widerstandes in die bereits entstandenen Höhlen fließt. Diese Höhlen werden teilweise infolge von mechanischer Dehnung der Zellen, teilweise infolge des weiteren Zerfalls derselben immer größer. Da die Bedingungen von Seiten der Gallensekretion der Lebensfähigkeit der Zellen und ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Ansturm der abgesonderten Galle verschieden sind, so sind auch die Größe und die Form der Höhlen verschieden. Die Richtung derselben geht aber fast stets den Schnüren der Geschwulst entlang, die zentralen Teile derselben einnehmend.

Nun entsteht die Frage: Weshalb sterben immer diejenigen Zellen ab, die näher zur Achse der Schnüre liegen? Meiner Meinung nach geschieht dies aus dem Grunde, weil die Zellen *ceteris paribus* mangelhafter ernährt werden als die peripherischen. Wir wissen in der Tat, daß die Schnüre der Geschwulst voneinander durch Kapillaren getrennt sind, deren Wandungen nur die peripherischen Zellen der Schnüre unmittelbar anliegen. Diese Zellen werden somit besser als die übrigen ernährt und sind infolgedessen imstande, den ungünstigen Verhältnissen ihrer Lebenstätigkeit energischer zu widerstehen. Sie bleiben am Leben, während die in der Nähe der Achse der Schnüre liegenden Zellen zugrunde gehen.

Der soeben zum Ausdruck gebrachte Gedanke wird durch den Umstand bestätigt, daß Zerfall der Zellen hauptsächlich in dicken, aus mehreren Schichten



bestehenden Schnüren beobachtet wird. Unter analogen Verhältnissen hat Zerfall der Geschwulstzellen auch Stromayer<sup>5)</sup> beobachtet.

Man muß aber bemerken, daß Galle auch in den dünnen Schnüren abgesondert wird, deren Zahl um die Achse der Schnüre nur einschichtig liegen. Die Ansammlung von Galle nimmt hier ohne bemerkbaren Zerfall der Zellen dieselbe Form und Richtung an wie in den aus mehreren Schichten bestehenden Schnüren. Dies läßt sich gleichfalls von dem im Vorstehenden zum Ausdruck gebrachten Standpunkte aus erklären. Die in den Zellen abgesonderte Galle kann sich den interzellulären Räumen entlang entweder in der Richtung zur Oberfläche der Schnüre bewegen oder sich innerhalb derselben ansammeln. Aber der Oberfläche der Schnüre liegen dicht die lebenden Wandungen der mit Blut unter gewissem Druck gefüllten Kapillaren an, während innerhalb der Schnüre nur interzelluläre Räume vorhanden sind, die eine Fortsetzung derjenigen sind, in die die Galle in der ersten Zeit nach ihrer Absonderung aus den Zellen eintritt. Diese Zwischenräume kann man sich entweder in Form von saftführenden Spalten oder in Form von Berührungsebenen der Zellen darstellen, jedenfalls bieten sie der Fortbewegung der Galle einen geringeren Widerstand als die mit lebenden Kapillarwandungen bedeckte Oberfläche der Schnüre. Abgesehen davon, daß die Kapillaren selbst dem Strom der Galle ein mechanisches Hindernis setzen, treiben sie wahrscheinlich die Galle von sich noch durch den Gegenstrom des Nährmaterials fort, der unter gewissem Druck aus den Kapillaren in die anliegenden Zellen der Schnüre übergeht und von deren Oberfläche zur Achse sich fortpflanzt. Wenn auch die Kapillaren, indem sie das Nährmaterial abgeben, zu gleicher Zeit von den Zellen die Stoffwechselprodukte derselben aufnehmen, so befindet sich die Galle in dieser Beziehung unter andern Bedingungen: sie tritt in das Blut nur dann ein, wenn ihr Druck an den Stauungsstellen eine gewisse Grenze erreicht. Man kann dies daraus folgern, daß Stauungsikterus sich im Organismus nicht in allen Fällen von Gallenstauung in der Leber, sondern nur bei Stauung von gewisser Spannung entwickelt. Bei den Sektionen kann man nicht selten Gallenstauung in der Leber und gleichzeitig vollständiges Fehlen von allgemeinem Ikterus des Körpers feststellen. Jedenfalls setzt der Übertritt von Galle in das Blut das Vorhandensein von Gallenstauung in der Leber voraus, wo sich die Galle zunächst in ihren natürlichen Behältern ansammelt. Dasselbe geht auch in den Schnüren der Geschwulst vor sich: die abgesonderte Galle sammelt sich vor allem in den Zellen und zwischen den Zellen an. Weil sie nun sich zur Oberfläche der Schnüre nicht fortbewegen kann, dringt die Galle zu ihrer Mitte vor, wo der interzelluläre Achsenraum mit allen lateralen interzellulären Räumen kommuniziert und infolgedessen natürlich als direkter Rezipient fungiert, der für sämtliche zum Bestande der Schnüre gehörenden Zellen gemeinsam ist. Unter dem Drucke der hierher eintretenden Galle erweitert sich der Achsenraum und verwandelt sich in einen Kanal, dessen Form und Durchmesser an den verschiedenen Stellen seines Verlaufes sich hochgradig ändern kann, wie dies die in zwei zueinander perpendikulären Richtungen geführten Schnitte zeigen. Selbstverständlich werden die Zellen, die solche Kanäle begrenzen, bei

großer Ansammlung von Galle gedehnt und erscheinen auf den Querschnitten solcher Schnüre in Form von Ringen, die Tropfen von Galle umfassen. Da die mit Galle gefüllten Achsenhöhlen in solchen einschichtigen Schnüren von gut genährten Zellen begrenzt sind, so sieht man Zerfall von Zellen hier gewöhnlich nicht, so daß die Wandungen solcher Höhlen von außen und von innen scharf und deutlich, beispielsweise wie bei den Gallengängen und Drüsenbläschen, ausgeprägt sind.

Die Gallenstauung in den Schnüren läßt sich meiner Meinung nach durch das Fehlen eines Zusammenhanges zwischen den Geschwulstzellen und den Gallenausführungsgängen der Leber erklären. Allerdings ist es *Huguenin*<sup>3)</sup> gelungen, diesen Zusammenhang durch Infektion nach *Rindfleisch* nachzuweisen und auf Präparaten zu sehen. Diese Beobachtung dürfte aber kaum auf sämtliche Geschwulstknoten ausgedehnt werden können. Es widerspricht ihr die Tatsache, daß die Knoten, sofern man nach der gesättigt grünen Farbe urteilen darf, stark mit Galle gefüllt sind, während das Gewebe der Leber entweder wenig ikterisch oder sogar normal gefärbt ist. Diese Erscheinung ist nicht nur von mir (vgl. meinen zweiten Fall), sondern auch von andern Autoren, beispielsweise von *Wegelin*<sup>7)</sup> und *Fr. Blumberg*<sup>13)</sup> beobachtet worden.

Außerdem ist es mir niemals gelungen, unter dem Mikroskop einen Zusammenhang zwischen den Gallengängen und den größeren bzw. den kleinsten Geschwulstknoten zu sehen. Schließlich schließen die metastatischen Geschwulstknoten in den Lungen jeden Zusammenhang mit den Ausführungsgängen aus. Und doch haben auch diese metastatischen Geschwulstknoten nicht selten dieselbe Farbe und dieselbe Struktur wie die Knoten in der Leber. Dasselbe gilt auch von der von *Prym*<sup>11)</sup> beschriebenen Metastase im Schädeldach. Die Histogenese der Schnüre studierte ich teilweise auf einer Serie von Schnitten bei der Untersuchung der kleinsten metastatischen Geschwulstknoten in der Kapsel eines großen Knotens in meinem 3. Falle. Aus der Gegenüberstellung der mikroskopischen Befunde im 1., 3., 4. und 5. Geschwulstknoten ergibt sich folgende Reihenfolge der Schnürenbildung: sie treten inmitten von diffusen und regelmäßigen Zellgruppen auf, die aus einem andern Geschwulstknötchen verschleppt sind. Größtenteils liegen die Schnüre in den tiefen Teilen der Knötchen, können sich aber auch in der Nähe ihrer Oberfläche befinden. Bei der Bildung der Schnüre legen sich die Geschwulstzellen in eine Reihe oder Girlande, worauf diese Reihe eine steile oder schlingenförmige Biegung macht, so daß die Schenkel der Biegung fast in ihrem ganzen Verlaufe dicht nebeneinander liegen. Die fertig geformten Schnüre werden dann durch Kapillaren voneinander getrennt. In Anbetracht des Umstandes, daß die Zellgirlanden, die den Schnüren ihren Ursprung geben, inmitten von diffusen und ohne Planmäßigkeit liegenden Zellgruppen liegen, muß man annehmen, daß nicht alle nach der betreffenden Stelle verschleppten Geschwulstzellen sich zu Girlanden zu formieren imstande sind, oder aber, daß nicht alle Geschwulstzellen sich gleich-

<sup>13)</sup> *Fritz Blumberg*, Über das Adenoma malignum hepatis. *Frankf. Ztschr. f. Path.* 1912, Bd. 2, H. 2.

zeitig zu Schnüren formieren. Es ist aber möglich, daß beide Momente zu gleicher Zeit bestehen.

In diesen Bestrebungen der Geschwulstzellen, sich in Form von Girlanden und dann von Schnüren anzuordnen, kann man nicht umhin, eine Analogie mit den übrigen Geschwülsten nicht hepatischen Ursprungs zu erblicken. Tatsächlich ist es allgemein bekannt, daß Neubildungen, die aus dem Drüsenepithel entstehen, bestrebt sind, namentlich in der ersten Zeit, den Bau dieser Drüsen zu rekonstruieren. Dies wird im Magen, im Darm, im Pankreas, in der Schilddrüse und in den Nebennieren beobachtet, desgleichen in den Myomen, deren Fasern sich zu Bündeln zusammenlegen, die an die Struktur der normalen glatten Muskelfasern in den Organen erinnern. So sind auch in der aus dem Leberparenchym hervorgegangenen Geschwulst die Zellen bestrebt, sich in Schnüren anzuordnen, welche an die Balken der normalen Leber erinnern. Diese Eigenschaft der Geschwulstzellen ist natürlich von den normalen Leberzellen ererbt und tritt hier unter veränderten Lebensverhältnissen zutage. Die betreffenden Veränderungen liegen hauptsächlich in den Zellen selbst: in deren Kernen oder Protoplasma, dann auch im in bezug auf dieselben äußeren Medium. Mit dem fortschreitenden Wachstum der Geschwulst büßen die nächstfolgenden Zellgenerationen, die nicht mehr direkt von den relativ normalen, sondern bereits von den Geschwulstzellen abstammen, nach und nach ihre ererbten Eigenschaften ein. Sie büßen die Fähigkeit ein, Galle zu produzieren, werden kleiner und ordnen sich in unregelmäßigen, diffusen Häufchen an. Natürlich spielt hierbei auch die Individualität der Zellen eine Rolle, kraft deren manche Zellen die ererbten Eigenschaften fester, andere schwächer festhalten, manche energischer sind als die übrigen, bei manchen Degenerationserscheinungen früher, bei andern später oder überhaupt nicht auftreten. Alle diese individuellen Eigentümlichkeiten können in verschiedenen Kombinationen bestehen und schaffen eine außerordentlich komplizierte und verworrene Kette von Momenten, die das Wachstum der Geschwulst und dessen Modifikationen beeinflussen. Meiner Ansicht nach kann man durch diese Momente in Verbindung mit dem gegenseitigen Druck der wachsenden Zellen die Verschiedenartigkeit der Struktur der Geschwulst in ein und demselben Geschwulstknoten, namentlich den metastatischen Geschwulstknoten, erklären; wie meine Beobachtungen in meinem 3. Falle ergeben haben, beginnen die Zellen in einem der kleinsten Knoten fast vom ersten Tage nach ihrer Entstehung sich zu Girlanden und Schnüren zu ordnen, während in andern Knötchen diese Neigung der Zellen schwächer ausgeprägt, in wiederum andern überhaupt nicht wahrzunehmen ist. Dies hängt wahrscheinlich davon ab, aus welchen Zellen die metastatischen Geschwulstknoten zusammengesetzt sind: aus nahen und direkten Erben oder entfernten Nachkommen der Leberzellen, oder aber aus den beiden Zellarten zusammen. Letzteres ist möglich, weil die Knötchen in der ersten Zeit in Form von einfachen Zellhäufchen erscheinen und organisch miteinander nicht verbunden sind, so daß die mit dem Blute aus verschiedenen Stellen nach einer bestimmten Stelle herangeschleppten Zellen sich miteinander vermischen können. Die oben erwähnten individuellen Eigenschaften der Zellen

bleiben auch hier auf die Entwicklung der metastatischen Geschwulstknötchen nicht ohne Einfluß.

Aus sämtlichen im vorstehenden vorgebrachten Momenten ergibt sich die Natur der Veränderungen der plastischen Fähigkeit der Leberzellen bei deren Umwandlung in Geschwulstzellen. Nachdem sie einen Impuls zu einem im Verhältnis zur Norm gesteigerten Wachstum bekommen haben, büßen die Zellen nach und nach ihre Fähigkeit ein, sich regelmäßig und typisch anzuordnen. In ihrer Bestrebung, das normale Lebergewebe zu reproduzieren, bilden sie nur Schnüre, d. h. ihrer Struktur und Anordnung nach atypische Leberbalken. Wegen ihrer atypischen Natur sind diese Balken nicht mehr geeignet, die gallenabsondernde Funktion der Zellen zu fördern. Infolgedessen werden diejenigen, in denen die Gallenabsonderung anhält, teilweise dem Verlauf der Achsen entlang zerstört, während alle derartigen Balken überhaupt ihre Struktur ändern, indem sie sich in röhrenartige, bisweilen auch in zystenförmige Höhlen verwandeln. Der pathologische Ursprung dieser Höhlen involviert meiner Meinung nach einen wesentlichen Unterschied zwischen denselben und den früheren Stadien der embryonalen Entwicklung der Leber. Infolgedessen sehe ich mich nicht veranlaßt, die Schnüre als „atypische Nachahmungen der Gallengänge“ oder als Produkte der regressiven Differenzierung (Entdifferenzierung) des Lebergewebes zu deuten, wie dies beispielsweise *Siegenbeck van Heukelom*<sup>6)</sup> und *Yamagiva*<sup>4)</sup> tun.

Was den durch Injektion festgestellten Zusammenhang einiger Geschwulstknoten mit den Gallengängen betrifft, so ist in der ersten Zeit der Entwicklung der Geschwulst dieser Zusammenhang begreiflich, weil die Schnüre selbst sich aus solchem Gewebe entwickeln, wo dieser Zusammenhang bereits besteht. Bei weiterer Entwicklung in der Geschwulst gelingt es, wie oben gesagt, nicht mehr, einen Zusammenhang derselben mit den Gallenkanälen festzustellen. In vielen Fällen ist dieser Nachweis absolut unmöglich, wie beispielsweise in den Geschwulstknoten, die das Lumen der Gefäße einnehmen, bzw. sogar undenkbar, wie in den Metastasen in den übrigen Organen des Körpers. Wenn es also auch in einigen wenigen Fällen gelungen ist, einen Zusammenhang zwischen der Geschwulst und den Gallengängen festzustellen, so kann derselbe noch nicht als Beweis für die azinös-drüsige Natur der Geschwulstschnüre in bezug auf deren Morphologie und Histogenese dienen. Die Schnüre sind eine Nachahmung der Balken der normalen Leber und nicht ihrer Gallengänge.

Indem ich damit die Übersicht der Erscheinungen beschließe, welche die Umwandlung des Leberparenchyms in Blastom charakterisieren, gehe ich zur Erörterung der Frage der voneinander unabhängigen Entstehung dieser Erscheinungen an verschiedene Stellen des Lebergewebes über.

#### Multiplizität der primären Geschwulstherde.

In der Literatur sind bis in die letzten Jahre hinein in bezug auf die Multiplizität der primären Geschwulstherde sich einander widersprechende Ansichten vorgebracht worden. *Siegenbeck van Heukelom*<sup>6)</sup> behauptet, daß

die Geschwulst in seinem ersten Falle sich aus einigen primären Herden sich entwickelte. Diese Entwicklung ging nicht nur durch Wucherung der Zellen, die der Geschwulstmetamorphose bereits anheimgefallen waren, sondern auch durch konsequente Hineinziehung von neuen Partien des Leberparenchyms in diesen Prozeß von statten. Diese Umwandlung ging nach Ansicht des Autors sprungweise vor sich, und aus diesem Grunde wechseln die Geschwulstherde in seinem Falle mit Partien normalen Lebergewebes ab.

Wegelin<sup>7)</sup> teilt die Ansicht von Siegenbeck van Heukelom nicht und betrachtet die zahlreichen Geschwulstknoten als metastatische, wobei er sich darauf stützt, daß er in der A. hepatica und sogar in der A. renalis Geschwulstzellen fand. Ribbert (zit. nach Wegelin) hält die Knoten für die Teile einer kontinuierlichen Geschwulstmasse, die miteinander durch Brückchen verbunden sind, welche sich in den benachbarten Ästen der Pfortader befinden. Lissauer<sup>9)</sup> und andere Autoren schließen sich der Ansicht Wegelins an.

Aber auch die Ansicht von Siegenbeck van Heukelom ist nicht vereinzelt geblieben. Löhlein (zit. nach Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup>) gibt in seinem zweiten Falle multiple Entstehung der Geschwulstknoten zu. Goldzieher und Zoltan von Bókay äußern sich, auf Siegenbeck van Heukeloms sowie ihre eigenen Beobachtungen (Fälle 10, 15 und 20) rekurrierend, entschieden für die primäre Geschwulstentwicklung aus verschiedenen Stellen der Leber, unabhängig vom Hauptherd. Hierbei nehmen die Autoren an, daß das Wachstum der Geschwulst zweierlei Art ist. Die Zellen derselben vermehren sich und verdrängen die Elemente der umgebenden Gewebe, oder aber sie infiltrieren die Gewebe, wobei sie sich aus Balken in typische, alveoläre Gruppen umformieren. Außerdem nehmen die Autoren noch an, daß die Geschwulst sich auch durch die Hineinziehung der mit ihren Rändern in Berührung kommenden normalen Zellen in ihr Wachstum („durch Apposition an den Rändern“) vergrößern kann, wie dies im 12. Falle beobachtet wurde.

Huguenin<sup>3)</sup> spricht in seinem Falle von kleinen Geschwulstknötchen, die weder mit den Gefäßen noch mit den in den Gefäßen vorhandenen Geschwulstthromben im Zusammenhang stehen. Solche Knötchen kann man nach Ansicht des Autors mit Sicherheit als autochthone betrachten, die einen voneinander unabhängigen Entstehungsort haben. Dasselbe hat auch Kika<sup>4)</sup> beobachtet.

Meinerseits schließe ich mich voll und ganz dieser Ansicht an. Meine beiden letzten Fälle kann man hinsichtlich der Entwicklung der Geschwulst nicht anders erklären, als daß man Multiplizität der primären Herde annimmt. In der Tat sind sowohl hier als dort zweifellos alte Geschwulstherde vorhanden, wenn man nach deren Größe und Zerfall urteilen darf. Gleichzeitig fand man aber in beiden Fällen junge Knötchen, die, wie gezeigt wurde, sämtliche Merkmale lokaler, primärer Provenienz aufweisen. Allerdings habe ich in beiden Fällen nur je ein solches Knötchen beobachtet, so daß ich faktisch in der Lage bin, nur von zwei primären Geschwulstherden in jedem der erwähnten Fälle meiner Beobachtung zu sprechen. Wenn ich aber dem Gesetz der Induktion, nach einzelnen Erscheinungen auf das

Gemeinsame zu schließen, folge, glaube ich annehmen zu dürfen, daß, wenn zwei primäre Geschwulstherde möglich sind, auch drei und mehr möglich sein müssen. Zugleich mit dem Hinweis auf die Multiplizität der primären Herde liefern meine Fälle noch einen Hinweis auf die zeitliche Verschiedenheit ihrer Entstehung. Dies fügt ein neues Merkmal zu der Charakteristik der Ausbreitung der Geschwulst in der Leber hinzu. Nachdem die Geschwulst sich an einer Stelle durch unmittelbares Wachstum ihrer Herde entwickelt hat, scheint sie, von Metastasenbildung abgesehen, in weitere Stellen des Leberparenchyms hinüberzuspringen. In dieser Beziehung wiederholt sich hier dasselbe, was zu verschiedenen Zeiten von den Autoren im Magen, im Darm und in der Haut beobachtet wurde. Hierher gehören die Beobachtungen von Hauser, Petersen, namentlich von Versé, auf welche Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> und Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> hinweisen. Hierher gehören auch die Beobachtungen von Tsunoda<sup>14)</sup>, die im Jahre 1910 veröffentlicht worden sind. Dieser Autor hat im Magen unter der Schleimhaut drei Knoten in einer Entfernung von 2 bis 2½ cm voneinander gesehen, die sämtlich verschieden gebaut waren. Der mittlere Knoten hatte den Bau eines Medullärkarzinoms. Der zweite Knoten, der an der Seite des Pylorus saß, war aus zylindrischen Zellen gebaut, während der dritte, der seitwärts von der Cardia gefunden wurde, durch Polymorphismus seiner Zellen sich auszeichnete, zwischen denen auch Gigantenzellen zu sehen waren. Zwischen den Zellen der Geschwulstknoten und des gesunden Gewebes lagen Übergangsformen, so daß die Grenzen der Knoten nicht scharf hervortraten. Dadurch unterschieden sie sich deutlich von den Metastasen, die vom Mutterboden scharf abgegrenzt waren. Indem Tsunoda seine Beobachtungen als Multiplizität der primären Geschwulstherde deutet, fügt er hinzu, daß derartige Erscheinungen auch in andern Organen beobachtet werden.

Die Beobachtungen von Tsunoda bestätigen indirekt die Möglichkeit multipler, primärer Geschwulstherde in der Leber, während die oben geschilderten direkten Beobachtungen der verschiedenen Autoren diese Möglichkeit zu einer sichergestellten Tatsache erheben, die wenigstens für einige Fälle gilt.

Bis jetzt habe ich die Erscheinungen erörtert, die mit der Entstehung der Geschwulst aus dem Leberparenchym und mit dem weiteren Wachstum ihrer Zellen verknüpft sind. Nun möchte ich einige Worte über einige eigenartige Besonderheiten des Stromas der Geschwulst sagen.

#### Stroma der Geschwulst.

Dasselbe besteht am häufigsten aus Kapillaren. Dies wird von sehr vielen Autoren, namentlich von Wegelin<sup>7)</sup>, hervorgehoben, der darin eines der wesentlichsten Merkmale der Geschwulst erblickt. In den primären Geschwulstknoten erscheinen die Kapillaren als einfache Fortsetzung der Leberkapillaren, während sie sich in den Geschwulstmassen, die in den Gefäßen eingeschlossen sind, aus dem Gefäßendothel entwickeln.

<sup>14)</sup> T. Tsunoda, Histogenese des multiplen, beginnenden Magenkrebs. Ztschr. f. Krebsforsch. 1910, Bd. 9, H. 3, S. 436.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß die Kapillaren auch in solchen metastatischen Knötchen auftreten, die mit dem Lebergewebe in keinem Zusammenhang stehen und auch von Gefäßwandungen nicht umgeben sind. Ich habe dies in meinem 3. Falle beobachtet, und zwar in einigen mikroskopischen Geschwulstknötchen, die inmitten von faserigem Gewebe in der Umgebung von einem der großen Geschwulstknoten zerstreut liegen.

Die Kapillaren des Stromas kollabieren nicht selten und können in solchem Zustande als feinste, bindegewebige Fibrillen gedeutet werden. Man muß aber bemerken, daß zum Bestande des Stromas stellenweise auch wirkliches Bindegewebe gehört, dessen Anwesenheit man durch Färbung nach van Gieson nachweisen kann. Die Quantität des Bindegewebes ist aber im allgemeinen nicht groß. Seine Fasern verlaufen bisweilen zusammen mit den Kapillaren, häufiger aber abgesondert von diesen letzteren.

In der Verteilung der beiden Bestandteile des Stromas in der Geschwulst gibt es eine gewisse Gesetzmäßigkeit. Dort, wo die Geschwulstzellen in Form von Schnüren angeordnet sind, besteht das Stroma hauptsächlich aus Kapillaren, während es an den Stellen, wo die Zellen alveoläre Anordnung haben, faserige Natur bekommt (vgl. beispielsweise den 4. Fall von Lissauer<sup>9)</sup>) und bisweilen sogar hyaliner Degeneration verfällt, wie dies Goldzieher und Zoltan von Bókay<sup>2)</sup> in ihrem 8. Falle beobachtet haben. Es scheint, als ob der Grad der Abweichung der Geschwulstzellen von den Leberzellen auch den Charakter des Stromas beeinflußt oder wenigstens mit der Veränderung seiner morphologischen Eigenschaften verknüpft ist. Diese Frage erheischt aber eingehende Beobachtungen und Untersuchungen.

Dasselbe gilt auch von einer weiteren originellen Erscheinung, die mit den Kapillaren im Geschwulststroma verknüpft ist. Ich meine hier die sternförmigen Zellen, die in den Geschwulstknoten den Kapillaren entlang beobachtet werden. Wegelin<sup>7)</sup> spricht, indem er in seinem ersten Falle Kapillaren zwischen den Geschwulstbalken beschreibt, auch von diesen Zellen. Sie sind protoplasmareich, von spindelförmiger Form und haben Kerne, die den benachbarten Endothelkernen ähnlich sind. An einigen Stellen ragen die Zellen in das Lumen der Kapillaren hinein und spalten sich an der einen Seite in zwei kurze Ausläufer. Wegelin glaubt, daß diese Zellen den Kupfferschen sternförmigen Zellen in der normalen Leber deutlich entsprechen. Solche Zellen habe auch ich mehrmals in den Geschwulstknoten den Kapillaren entlang beobachtet. Nun entsteht die Frage, wie wäre das Auftreten dieser Zellen in der Geschwulst aufzufassen? In die primären Geschwulstherde können die sternförmigen Zellen zusammen mit den Kapillaren eindringen, die als direkte Fortsetzung der Leberkapillaren erscheinen, während in der ersten Zeit der Entwicklung der primären Herde diese Zellen an ihrer Lokalisationsstelle einfach von den Leberzellen ergriffen werden können, die sich in Geschwulstherde verwandeln. Es werden aber sternförmige Zellen nicht nur in primären Knoten, sondern auch in solchen beobachtet, deren Kapillaren mit den Leberkapillaren im Zusammenhang nicht stehen können. Wegelin

hat in seinem ersten Falle sternförmige Zellen dem Verlauf der Kapillaren in den Lungenmetastasen der Geschwulst beobachtet, während ich sie in meinem letzten Falle bei der Untersuchung des 4. metastatischen Geschwulstknotens sah, der sich inmitten von faserigem Gewebe in der Leber befand und vom Leberparenchym sowie von den übrigen Geschwulstherden vollkommen abgesondert war. Es ist nun schwer zu erklären, auf welche Art und Weise die sternförmigen Zellen in den metastatischen Geschwulstknoten auftreten. Diese Zellen gehören nämlich zum Bestande des Geschwulststromas, während das Stroma nach der allgemein geltenden Ansicht nicht verschleppt wird, sondern sich in den metastatischen Knoten aus den Geweben derjenigen Stelle entwickelt, an der diese Knoten zu wachsen beginnen. Die sternförmigen Zellen kann man somit selbst in den metastatischen Knoten in der Leber selbst nicht als wirkliche K u p f f e r s c h e Zellen betrachten, von den Metastasen in den übrigen Organen schon ganz abgesehen. Dann aber entstehen drei Fragen:

1. Wenn die sternförmigen Zellen in den metastatischen Geschwulstknoten sich aus Elementen der lokalen Gewebe entwickeln, warum lagern sie sich dann dem Verlauf der Gefäße entlang, wie dies die K u p f f e r s c h e n Zellen tun?

2. Warum fehlen diese Zellen in andern Blastomen, die mit Kapillaren versehen sind, und warum treten sie auch in der hier in Rede stehenden Geschwulst nicht einmal in allen primären Herden, und namentlich nicht in allen metastatischen Knoten auf?

3. Warum haben die sternförmigen Zellen eine so nahe morphologische Ähnlichkeit mit den wirklichen K u p f f e r s c h e n Zellen?

Alle diese Fragen kann man augenscheinlich am besten beantworten, wenn man im Gegensatze zu der allgemein geltenden Ansicht die Möglichkeit zugibt, daß die K u p f f e r s c h e n Zellen samt den Geschwulstzellen wenigstens in einigen Fällen verschleppt werden können. Auf diesen Gedanken bringen indirekt auch einige Tatsachen. So hat beispielsweise W e g e l i n <sup>7)</sup> in seinem ersten Falle Zellen mit spindelförmigen Kernen beobachtet, die sich zwischen kleinen Geschwulstzellen in den Ästen der Pfortader befanden. Eben solche Zellen hat W e g e l i n auch in der V. hepatica beobachtet. Sie liegen hier in den wandständigen Thromben zusammen mit den Geschwulstzellen verschiedener Form. In meinem 3. Falle beobachtete ich Zellen mit länglichen Kernen, die in Gefäße in der Nähe des 5. mikroskopischen Blastomknötchens lagen. Diese Beobachtungen lehren, daß samt den Blastomzellen in das Blut auch andere, der Form nach endotheliale Zellen gelangen können, zwischen denen auch K u p f f e r s c h e Zellen vorhanden sein können.

Auf Grund vorstehender Ausführungen glaube ich in Übereinstimmung mit W e g e l i n nicht in Abrede stellen zu können, daß einige Teile des Stromas nach andern Stellen verschleppt werden, und daß sie sich in neuen Blastomknoten entwickeln können. Diese Frage erheischt jedoch eingehendere Beobachtungen als diejenigen, die bis jetzt gemacht sind. Die Lösung dieser Frage ist für die Lehre der Blastome von allgemein pathologischer Bedeutung.



### Verhältnis des Blastoms zur Leberzirrhose.

Sämtliche beschriebenen Veränderungen in den Leberzellen, die mit der Umwandlung derselben in Blastomelemente verknüpft sind, gehen in der Mehrzahl der Fälle mit Leberzirrhose einher. Nach der Statistik von Eggel<sup>1)</sup> beobachtet man diese Kongruenz in 86,4 % der Fälle. Auch andere Autoren nach Eggel haben diese Kongruenz beobachtet. Von diesen Autoren möchte ich diejenigen erwähnen, deren Beobachtungen nach der Anzahl der Fälle die hervorragendsten sind. Goldzieher und von Bókay<sup>2)</sup> setzen 14 von ihren 21 Fällen auf Kosten von parenchymatösem Leberkarzinom. In sämtlichen 14 Fällen, also in 100 % der Fälle, bestand auch Leberzirrhose. Im Aufsatz von Yamagiva<sup>4)</sup> ist ungefähr von 29 Fällen von parenchymatösem Leberkarzinom die Rede, von denen 74, 75% mit Leberzirrhose einhergingen. Leberzirrhose wurde auch in meinen sämtlichen 3 Fällen festgestellt.

In Anbetracht der so häufigen Kongruenz des parenchymatösen Leberkarzinoms mit Leberzirrhose nimmt es nicht wunder, daß schon längst die Frage entstanden ist, wie man die Wechselbeziehungen zwischen diesen beiden Prozessen aufzufassen habe. Siegenbeck van Heukelom<sup>6)</sup> stellt dem primären Leberkarzinom das sekundäre gegenüber, welches nur in Ausnahmefällen mit Leberzirrhose kongruiert, wenn es auch in der Leber unvergleichlich häufiger angetroffen wird als das primäre Karzinom. Hieraus zieht Verf. den durchaus zutreffenden Schluß, daß die Kongruenz von primärem Karzinom mit Zirrhose keine zufällige Erscheinung ist. Wenn nun Zirrhose und Karzinom miteinander in Zusammenhang stehen, so fragt es sich, wie dieser Zusammenhang aufzufassen wäre.

Orth<sup>15)</sup> hat bereits im Jahre 1887 darauf aufmerksam gemacht, daß in der Entwicklung des Blastoms aus dem Leberparenchym die vikariierende Hypertrophie der Zellen vielleicht eine Rolle spielt, die bei Leberzirrhose beobachtet wird, und daß diese Hypertrophie in solchen Fällen vielleicht über ihr Ziel hinausgeht und eventuell infolge des atypischen Wachstums der Zellen zur Blastombildung führt. Seine Ansicht hat Orth in der letzten Zeit in seinem Aufsatz „Präkarzinomatöse Krankheiten und künstliche Krebse“<sup>16)</sup> schon positiver zum Ausdruck gebracht. Indem Orth von den Narben spricht, die eine pathologische Neubildung von Epithel zur Folge haben und dadurch die Entstehung von Karzinom begünstigen, bringt er damit auch sämtliche pathologischen Prozesse in den parenchymatösen Organen in Zusammenhang, die mit Entwicklung und Schrumpfung von Bindegewebe verknüpft sind. Dies gilt besonders für die Leber, wo einer der beiden Prozesse, nämlich die Zirrhose, schon lange häufig zusammen mit Karzinom beobachtet wird. Man kann die Zirrhose als „präkarzinomatöse Veränderung“ der Leber betrachten, auf deren Basis sich das Blastom auch entwickelt. Orth nimmt dabei an, daß das Karzinom sich aus den Leberzellen durch das Zwischenstadium eines nicht malignen, adenomatösen Knotens entwickelt, dessen Zellen karzinomatöse Eigenschaften noch nicht aufweisen. Die Ansicht Orth's fand

<sup>15)</sup> J. Orth, Lehrb. d. spez. path. Anat., Berlin 1887, Bd. 1, S. 958.

<sup>16)</sup> Ztschr. f. Krebsforsch. 1911, Bd. 10, S. 42.

von seiten vieler Autoren Anerkennung. Der von ihm ausgesprochene Gedanke wird in den neuesten Untersuchungen wiederholt. So nimmt beispielsweise H u - g u e n i n <sup>3)</sup> an, daß bei Leberzirrhose eine Neubildung von Zellen stattfindet, aus denen sich Adenom entwickelt, welches dann ohne scharfe Grenzen in Karzinom übergeht. Dasselbe sagen auch G o l d z i e h e r und v o n B ó k a y <sup>2)</sup>. Nach der Ansicht von K i k a <sup>17)</sup> bildet die Knötchenhyperplasie bei Zirrhose fast stets die Basis zur Entwicklung von parenchymatösem Leberkarzinom.

Der Gedanke von O r t h ist so verlockend, daß einige unter den neuesten Forschern ihn zur Erklärung selbst solcher Fälle von parenchymatösem Leberkarzinom heranziehen, in denen deutliche Anzeichen von Zirrhose nicht vorhanden waren. Solche Fälle sind diejenigen von S t r o m a y e r <sup>5)</sup> und besonders von B l u m b e r g <sup>13)</sup>. S t r o m a y e r nimmt an, daß an der Stelle des von ihm beschriebenen Blastoms in der Leber „solitäre Zirrhose“ bestanden haben konnte, die der Autor jedoch nicht feststellen konnte. Für die Annahme S t r o m a y e r s waren immerhin wenigstens einige morphologische Anhaltspunkte in Form von Reichtum der Geschwulst an Bindegewebe vorhanden. Von dem Falle B l u m b e r g s läßt sich das nicht sagen. Hier saß das Blastom inmitten von unverändertem Lebergewebe, und dennoch ist der Autor geneigt, die Grundlage für dessen Entwicklung in der mutmaßlichen lokalen Zirrhose der Leber um das Gumma herum zu erblicken. Das Bestehen eines Gummata wiederum nimmt der Autor lediglich auf Grund der Anamnese an, da er irgendwelche morphologischen Hinweise auf Gumma in der Leber nicht fand.

Eigentlich kann man die Fälle von S t r o m a y e r und B l u m b e r g mit gleichem Recht auch in dem Sinne auffassen, daß das Blastom sich hier auch ohne Zirrhose entwickeln konnte, da in beiden Fällen die Annahme von Zirrhose auf kaum ausreichenden Grundlagen fußte. Man hätte diese Grundlagen als ausreichend betrachten können, wenn die Leberzirrhose die einzige Basis für die Entstehung von Blastom wäre. Doch kann man das nicht sagen, da in der Literatur Fälle beschrieben sind, welche zeigen, daß pathologische Regeneration der Zellen, welche die Entstehung von Blastom bedingt, in der Leber nicht nur bei Zirrhose, sondern auch unter andern Verhältnissen eintreten kann. Hierher gehört z. B. der dritte Fall von L o h l e i n <sup>18)</sup>, in dem der Autor die Wucherung der Leberzellen mit dem Druck einer Echinokokkenzyste auf das Leberparenchym in Zusammenhang bringt. Hierher kann man auch den eigenartigen Fall von T s c h i s t o w i t s c h <sup>19)</sup> rechnen. Der Autor stellt Zirrhose der Leber und Verwandtschaft der von ihm beschriebenen Geschwulst mit Adenom der Leber in Abrede, gibt aber zu, daß das maligne Blastom in seinem Falle sich aus den Leberzellen auf der Basis von Regeneration derselben nach einem unbekannten pathologischen Prozeß entwickelte.

<sup>17)</sup> Vgl. die oben zitierte Arbeit von Y a m a g i v a sub Fußnote 4, S. 425.

<sup>18)</sup> Zitiert nach G o l d z i e h e r und v o n B ó k a y <sup>2)</sup>.

<sup>19)</sup> Prof. T s c h i s t o w i t s c h, Über eine eigenartige maligne Leberhyperplasie (Regenerationshyperplasie?). Virch. Arch. Bd. 204, 1911, S. 339.

Außer diesen Fällen sind noch solche bekannt, wo die Entwicklung des Blastoms in der Leber nicht nur ohne begleitende Zirrhose, sondern anscheinend auch ohne Einfluß von andern pathologischen Prozessen vor sich ging, die mit der Regeneration der Leberzellen verknüpft sind. Hierher gehört beispielsweise der Fall von primärem Leberblastom bei einem 5½ Jahre alten Kinde, den Wegelin<sup>7)</sup> beobachtet hat. Auf Grund dieses Falles glaubt Verf., daß das Blastom (Adenokarzinom) der Leber nicht durch Zirrhose bedingt ist, sondern daß Zirrhose einen günstigen Boden für seine Entwicklung abgibt, wenn auf die Leber die noch unbekannten Ursachen des Blastoms einwirken.

Die Beobachtung von Wegelin ergänzt Yamagiva<sup>4)</sup>. Die Fälle dieses Autors sind so interessant, daß es sich lohnt, sie ausführlicher wiederzugeben. Bei einem einjährigen Mädchen bestand abnorm große Leber, deren Vergrößerung die Mutter des Kindes bemerkte, als dasselbe 5 Monate alt war. Auf dem Querschnitt der Leber sieht man zahlreiche ründliche Blastomherde (nach Yamagiva — Adenokarzinome), in denen Inselchen von Knochengewebe, die jedoch an den Rändern keine Osteoblasten aufweisen, und außerdem hier und da Gallengängen ähnliche Züge zerstreut sind. Der zweite Fall von Yamagiva<sup>4)</sup> ist dem ersten ähnlich: bei einem Mädchen im Alter von 5 Jahren und 5 Monaten sah man in den mittleren Teilen der Blastomherde zwischen Zellen von deutlichem Lebertypus blässere und kleinere Zellen. Dieselben sezernieren keine Galle und sind gruppenweise in Form von Gallenkanälchen angeordnet. Zwischen den Blastomherden sieht man spindelförmige Zellen oder Zellen von Schleimgewebe, die nicht selten mit Knochengewebe vermengt sind, in dem, wie im ersten Falle, Osteoblasten fehlen. Yamagiva schließt daraus, daß das Blastom (nach dem Verf. — Adenokarzinom) sich in beiden Fällen aus einem Teratom entwickelt hat, wofür alle oben erwähnten Merkmale sprechen. Außerdem macht der Autor auf die schwache Füllung der Kapillaren bei deren angiomatöser Erweiterung, auf die geringe Größe der Blastomzellen, die ihren Lebertypus behalten haben, und auf die Lage derselben in der Tiefe der Leber aufmerksam; er weist auch auf den Glykogengehalt in allen Zonen der Blastomherde, auf die Inkapsulation der Herde und auf das junge Alter der Individuen hin. Yamagiva erwähnt weitere 5 Fälle von Leberblastom bei Kindern, wo seiner Meinung nach infolge von überschüssiger Produktivität des Mesenchyms Metaplasie der Zellen und Bildung von Geweben, die der normalen Leber fremd sind, stattgefunden haben. Die embryonalen Überreste verfallen jedoch rasch der Atrophie und verschwinden unter dem Einflusse des Druckes des wachsenden Blastoms oder des um dieselben herum physiologisch wachsenden normalen Lebergewebes. Infolgedessen ist es nicht immer möglich, sie bei der Entwicklung von Blastom aus denselben bei wachsenden, viel weniger bei erwachsenen Individuen zu finden. Yamagiva glaubt, daß das primäre Leberblastom sich nur in einer sehr geringen Anzahl von Fällen aus den embryonalen Überresten des Organs entwickelt.

Aus vorstehenden Ausführungen kann man ersehen, daß die Entwicklung des Blastoms aus dem Leberparenchym zwar am häufigsten auf der Basis von Leber-

zirrhose vor sich geht, aber auch unter andern Bedingungen unabhängig von Zirrhose stattfinden kann. In dieser Beziehung nehmen meine Fälle eine etwas besondere Stellung ein. In allen meinen Fällen bestand Zirrhose, und man kann nicht in Abrede stellen, daß das Blastom hier auf der Basis von Regeneration und Hypertrophie der Zellen sich entwickelt hat, wie dies von Orth hervorgehoben wird. Dies kann man ganz besonders in bezug auf den 3. Fall sagen, wo Gruppen von hypertrophierten Zellen in vielen Leberlobuli beobachtet worden sind. In den beiden letzten Fällen beobachtete ich jedoch auch solche primäre Blastomknötchen, deren Entstehung man vom Standpunkte der oben angegebenen Bedingungen kaum erklären kann.

Aus der Beschreibung dieser Knötchen geht hervor, daß es in unmittelbarer Nähe derselben weder Bindegewebe noch Hypertrophie der Leberzellen gibt, und daß viele Zellen sogar kleiner sind als die gewöhnlichen Leberzellen, und zwar sowohl außerhalb als auch innerhalb der Knötchen. Wenn man die Entstehung der Knötchen mit der Zirrhose der Leber in Zusammenhang bringen würde, so würde man zugeben müssen, daß die Zirrhose eine blastomatöse Metamorphose der Leberzellen nicht nur ohne vorangehende Hypertrophie erzeuge, sondern auf die Zellen in der angegebenen Richtung auch in gewisser, relativ bedeutender Entfernung wirken könne. Diese Entfernung werde durch die ziemlich dicke Schicht nicht hypertrophierten Leberparenchyms bestimmt, welches die Blastomknötchen umgibt und sie von den faserigen Zügen trennt. Jedoch hat dieser Gedanke wenig Wahrscheinlichkeit für sich und erheischt Beweise; übrigens ist dieser logisch auch gar nicht notwendig, da oben bereits erwähnt ist, daß die Entwicklung des Blastoms aus den Leberzellen auch auf anderer Basis als auf derjenigen der Zirrhose vor sich gehen kann. Die embryonalen Überreste in der Leber, auf die Yamagiva<sup>4)</sup> hinweist, konnten hier gar keine Rolle spielen. Aus der Beschreibung der Knötchen geht hervor, daß weder in der Nähe derselben noch in ihnen selbst irgendwelche Spuren von Überresten von embryonalem Gewebe vorhanden sind. In Anbetracht der geringfügigen Dimensionen der Knötchen und des deutlichen morphologischen Zusammenhangs zwischen denselben und den normalen Leberbalken kann man aber sicher sein, daß embryonale Gewebe hier auch nicht vorhanden waren. Es haben hier also noch irgendwelche andere Momente bestanden, die die blastomatöse Metamorphose der Leberzellen beeinflußt haben. In meinen beiden Fällen bestanden diese Momente neben der Zirrhose, woraus man aber nicht den Schluß ziehen kann, daß sie nicht auch vollkommen selbständig, also bei Fehlen von Zirrhose, die Leberzellen hätten beeinflussen können. Wenigstens weisen auf diese Möglichkeit die zirrhosefreien Fälle von Wegelin<sup>7)</sup>, in denen die Blastomknötchen denjenigen, die ich beschrieben habe, ähnlich sind, hin. Hierher gehören beispielsweise die Fälle 3, 4 und 6, in denen die Geschwulst sich in den Anfangsstadien ihrer Entwicklung befand. Im ersten Falle handelte es sich um eine Geschwulst im späteren Lebensalter derselben.

Hier drängt sich einem unwillkürlich die Analogie mit den übrigen Organen auf. So können beispielsweise in den Nebennieren die Parenchymzellen sich in

Blastom verwandeln, ohne daß zuvor Wucherungen des Bindegewebes stattgefunden haben. Im Magen kommen diese Blastome trotz des häufigen Zusammenhangs zwischen Karzinomen und Narben bzw. Geschwüren auch dann vor, wenn Narben und Geschwüre fehlen. Man kann dies unter anderem aus der von Orth erwähnten Tatsache schließen, daß Narben und Geschwüre häufiger bei Frauen, dagegen Magenkarzinome häufiger bei Männern vorkommen.

Ich lasse somit zweierlei Bedingungen für die Entwicklung des Blastoms in meinen beiden letzten Fällen zu: pathologische Hypertrophie der Leberzellen auf der Basis von Zirrhose und pathologische Veränderung der vitalen Eigenschaften der Zellen, die weder mit Regeneration noch mit Hypertrophie in Zusammenhang steht und auch dem Epithel der übrigen Organe, wenn es sich in Blastom verwandelt, eigen ist. Welcher Art diese Veränderung ist, davon haben wir vorläufig keine genaue Kenntnis, trotzdem viele Erklärungen und Theorien vorgebracht worden sind <sup>20)</sup>. — Nun gehe ich zu der Frage der Benennung der Blastome über.

#### Benennung der Blastome.

Im vorstehenden sagte ich bereits, daß man ein aus den Leberzellen hervorgegangenes Blastom in der Literatur je nach seinen morphologischen Merkmalen und je nach Auffassung desselben seitens der Forscher verschieden benennt, nämlich Adenom, malignes Adenom, Adenokarzinom und Karzinom; die Bezeichnung Karzinom führt zu einem Mißverständnis nicht, weil dort, wo diese Bezeichnung angewendet wird, sämtliche hierfür erforderlichen Voraussetzungen gegeben sind. Die übrigen Bezeichnungen sind jedoch weniger genau und sogar kaum zutreffend.

Dem Terminus „Adenom“ sowie den von diesem Worte abgeleiteten Bezeichnungen liegt nicht nur das genetische, sondern auch das morphologische Prinzip zugrunde. Adenom ist ein Blastom, welches sich aus Drüsenepithel entwickelt, das hierbei Drüsenbläschen bildet, die den normalen ähnlich, aber atypisch angeordnet sind. Beide Merkmale, das genetische und morphologische, sind so wesentlich, daß man, wenn eins davon fehlt, das Blastom nicht mehr Adenom nennen darf. So kann man beispielsweise als Adenom das Blastom nicht nennen, welches aus den Magendrüsen hervorgegangen ist, aber statt Bläschen diffuse Epithelinseln bildet; anderseits ist der Name „Adenom“ auch auf das Blastom nicht anwendbar, das Bläschen bildet, die ihrer Struktur nach den Drüsenbläschen zwar ähnlich, aber nicht aus Drüsenepithel hervorgegangen sind. Infolgedessen kann beispielsweise vom Endothel kein Adenom herrühren, selbst wenn die Zellen Bläschen bildeten <sup>21)</sup>. Im Interesse einer Einheitlichkeit der Terminologie und einer Unterscheidung der Epithelgeschwülste der Leber muß man das selbe morphologische und genetische Prinzip anwenden. In bezug auf die Blastome, welche aus den Leberzellen entstehen, stößt die Anwendung des erwähnten Prinzips

<sup>20)</sup> J. Orth, Über die Krebsgeschwulst des Menschen. Internat. Wschr. f. Wiss., Kunst u. Technik, 1909, 20, II. Vgl. auch Sitzungsber. d. Kgl. Preuß. Akademie d. Wiss., 1909 (phys.-math. Klasse).

<sup>21)</sup> siehe bei Orth, Zit. 12.

insofern auf Schwierigkeiten, als die Leberzellen weder im normalen Zustande des Organs noch bei ihrer Umwandlung in Blastom Drüsenbläschen bilden. Diejenigen Zellgruppen, denen in der Literatur der parenchymatösen Leberblastome die Bezeichnung Drüsenbläschen beigelegt wird, sind in Wirklichkeit pathologische Höhlen, die durch Zerfall der zentralen Zellen und durch Ansammlung von Galle an Stelle derselben gebildet sind. Davon war oben ausführlich die Rede. Es wurde auch gesagt, daß Ähnlichkeit mit Drüsenbläschen bei den bezeichneten Zellgruppen nur auf den Querschnitten beobachtet wird, während sie auf den Längsschnitten das Aussehen von verschiedenen und unregelmäßigen Kanälen haben. An denjenigen häufig vorkommenden Stellen des Blastoms, wo weder Zerfall noch Ansammlung von Galle vorhanden ist, lagern sich seine Zellen in Form von diffusen Gruppen, gewöhnlich in Form von Schnüren oder Inselchen, oder aber ohne bestimmte Planmäßigkeit ab, und dies wird auch von den übrigen Autoren hervorgehoben.

Die Leberzellen bilden somit Drüsenbläschen weder in normalem noch in pathologischem Zustande. Hier ist es angebracht, hinzuzufügen, daß dies den Leberzellen auch im embryonalen Zustande nicht zukommt. Es ist bekannt, daß die Leber beim menschlichen Embryo aus diffusen Zellgruppen in Form von Zylindern und nicht aus Bläschen und nicht aus Röhren <sup>22)</sup> gebaut ist.

Es ist somit klar, daß die aus Leberzellen hervorgegangenen Blastome dasjenige morphologische Merkmal nicht haben und nicht haben können, welches wesentlich erforderlich ist, um die Anwendung der Bezeichnungen Adenom, malignes Adenom, Adenokarzinom im genauen Sinne dieser Worte zu ermöglichen.

Was die Bezeichnung „Hepatoma“ betrifft, welche von den Franzosen *Renon*, *Geraudel* und *Monier-Vinard* <sup>10)</sup> angewendet und von *Yamagiva* <sup>4)</sup> dringend empfohlen wird, so hat *Huguenin* <sup>3)</sup> auf ihre Unbequemlichkeit bereits hingewiesen. Er ist der Meinung, daß man, wenn man die Bezeichnung „Hepatoma“ zuläßt, auch andere ähnliche Bezeichnungen wie *Stomachoma*, *Thyreoidenoma* usw., zulassen müßte. Meiner Meinung nach ist die Bezeichnung „Hepatoma“ selbst vom Standpunkte von *Yamagiva* unzweckmäßig. Der Verf. stellt diese Bezeichnung einer andern Bezeichnung „*Cholangioma*“ gegenüber, um damit im ersten Falle die Entstehung des Blastoms aus Leberzellen, im zweiten Falle aus Gallengängen anzudeuten. Die Bezeichnung „Hepatoma“ rührt aber von dem Worte *hepar* her, welches sich auf das ganze Organ und nicht auf irgendeinen einzigen Bestandteil desselben bezieht. Somit würde auch das Wort „Hepatom“ ein Blastom bezeichnen, welches überhaupt aus der Lebermasse mit allen ihren Elementen gebaut ist, wie beispielsweise das Wort „*Hämatoma*“ eine Masse bezeichnet, welche sämtliche Elemente des Blutes, bzw. das Wort „*Osteoma*“ eine Geschwulst bezeichnet, die aus Knochengewebe, *Adenoma* — aus Drüsen usw. besteht. Infolgedessen ist die Verwendung der Bezeichnung „Hepatoma“ zur Kennzeichnung eines lediglich aus Parenchymzellen hervorgegangenen Blastoms gekünstelt. Statt der erwarteten Deutlich-

<sup>22)</sup> O. Hertwig, Die Elemente der Entwicklungslehre des Menschen. Jena 1910, S. 221/222.

keit bringt diese Bezeichnung nur eine Verwirrung in die Nomenklatur der epithelialen Leberblastome hinein.

Ich wäre der Meinung, daß es zweckmäßiger wäre, maligne Blastome des Leberparenchyms direkt als Karzinom zu bezeichnen und zur Kennzeichnung der Artenunterschiede die allgemeine gebräuchliche Nomenklatur zu verwenden: einfaches Karzinom (*Cancer simplex*, *Eucancer*) und Medullarkrebs (*Cancer medullaris*). Sämtliche Blastomformen mit gut ausgeprägtem Stroma und deutlich begrenzten Zellgruppen würden in die Kategorie des einfachen Karzinoms hineinpassen; diejenigen Blastome aber, bei denen die Zellen ohne bestimmte Planmäßigkeit liegen und ein kaum wahrnehmbares Stroma haben, würden die Bezeichnung Medullarkrebs erhalten. Aber beide erwähnten Bezeichnungen sagen nichts über die mit Galle gefüllten Höhlen, die sich in den Zellgruppen des Blastoms bilden. Infolgedessen sind für die Worte „einfaches Karzinom“ und „Medullarkrebs“ entsprechende Definitionen erforderlich. Da man Höhlen eigentlich als Drüsenbläschen nicht bezeichnen kann, so muß man es vermeiden, Definitionen anzuwenden, die auf den Gedanken einer glandulären Struktur des Blastoms bringen könnten. Hierher gehören die Bezeichnungen „Adenoma“, „Adenokarzinoma“, „Adenomatosis“. Die am meisten geeigneten Definitionen zur Bezeichnung der Neigung des Blastoms, Höhlen zu bilden, würden meiner Meinung nach die Ausdrücke „Zystikus“, „zystoides“, „tubularis“ sowie auch „adenoides“ sein. Indem sie die eine oder die andere Höhlenform bezeichnen, berühren diese Definitionen in keiner Weise die histogenetische Seite derselben. Infolgedessen würde das parenchymatöse Leberblastom mit den oben erwähnten Höhlen die Bezeichnung „*Cancer hepatis parenchymatosus simplex* (bzw. *medullaris*), *tubularis*“ (s. *Cysticus adenoides*) tragen. Statt des Wortes „parenchymatosus“ kann man nach dem Beispiel von Goldzieher und von von Bókay den Ausdruck „*hepatocellularis*“ anwenden.

Was die sogenannten gutartigen Adenome der Leber betrifft, so ist es von dem soeben angedeuteten Standpunkte aus richtiger, sie als gutartige parenchymatöse Blastome (Epitheliome) der Leber, adenoide, tubulare oder zystoide, je nach der Form der Höhlen, zu bezeichnen. Hier muß darauf hingewiesen werden, daß die Frage der Gutartigkeit dieser Epitheliome eine wesentliche Prüfung erheischt. Schon jetzt wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß es schwer ist, zwischen benignen und malignen Leberadenomen eine Grenze zu ziehen. Meinerseits habe ich in der vorliegenden Arbeit bereits auf folgende Seite des Gegenstandes aufmerksam gemacht: 1. Es ist möglich, daß sämtliche Knoten des parenchymatösen Leberepithelioms, die von stark ausgeprägter Kapsel umgeben sind und aus derselben leicht ausgeschält werden können, sich in übermäßig erweiterten Gefäßen befinden. 2. Dies stimmt vollkommen mit der Neigung des Epithelioms überein, frühzeitig in die Pfortader einzudringen und dort gegen den Blutstrom langsam zu wachsen. Wir haben somit ein Blastom, welches von einer stark ausgeprägten Kapsel umgeben ist, sich leicht ausschälen läßt und langsam wächst, d. h. ein gutartiges. Gleichzeitig wächst aber dieses Blastom in die Blutgefäße hinein, d. h. erscheint als heterotopische, wie atypische Zellgruppen, in denen sich dann pathologische

Höhlen entwickeln. Nach diesen Zeichen ist das Blastom ein malignes, um so mehr, als unter den angegebenen Bedingungen die Bildung von metastatischen Blastomherden in jedem beliebigen Augenblick vor sich gehen kann. Infolgedessen kann auch die klinische Benignität eines solchen Blastoms kaum ein anderes Kriterium für seine Definition haben als den Moment des Eintritts des Todes, d. h. ein „benignes Adenom“ der Leber wird dasjenige parenchymatöse Blastom sein, welches seine Malignität zu Lebzeiten des Individuums zur Geltung zu bringen noch nicht vermocht hat. Dies erfordert aber, wie ich nochmals wiederhole, eingehendere Untersuchungen. Vorläufig muß man aber den akzeptierten Terminus der Benignität beibehalten und den benignen Epitheliomen in der Reihe der übrigen parenchymatösen Leberblastome einen besonderen Platz einräumen. Dies alles kommt in folgender Tabelle zum Ausdruck.

Epithelioma (s. Blastoma) hepatis parenchymatosum s. hepatocellulare		Epithelioma malignum sive	
Epithelioma benignum adenoides		carcinoma hepatis parenchym. (hepatocellulare)	
cysticum	tubulare		
s. cystoides			
Cancer hepatis simplex, parenchymatosus, s. Eucancer		Cancer hepatis parenchymatosus, medullaris	
hep. parench.			
cysticus	tubularis	cysticus	tubularis
s. cystoides		s. cystoides.	

Da die parenchymatösen Leberblastome am häufigsten aus Schnüren gebaut sind, so haben die dort entstehenden Höhlen gewöhnlich tubuläre Form. Die zylindrische Form kann sich am ehesten dort entwickeln, wo die Blastomzellen sich in Form von rundlichen Gruppen anordnen, was am meisten für die medulläre Form des parenchymatösen Leberkarzinoms charakteristisch ist. Die Bildung von tubulären Höhlen ist hier weniger möglich, während in den übrigen Blastomformen die Entstehung von zystoiden Höhlen weniger möglich ist. In dicken, aus mehreren Schichten bestehenden Schnüren entstehen übrigens Bläschen bisweilen in bedeutender Quantität, wie dies Renon, Geraudel und M. Vinard<sup>23)</sup> gezeigt haben.

Die in Vorschlag gebrachte Nomenklatur definiert die Entstehung des Epithelioms, seine Artenunterschiede und deren Veränderungen. Gleichzeitig grenzt sie dieses Blastom vom andern, aus dem Epithel der Gallengänge hervorgehenden Blastom, das die von Goldzieher und von Bókay<sup>2)</sup> vorgeschlagene Bezeichnung „Carcinoma hepatis cholangiocellulare“ behält, ab. In den entsprechenden Fällen kann man dieses Blastom auch Adenokarzinom nennen, da hierfür volle genetisch-morphologische Gründe vorhanden sind.

Hier muß man bemerken, daß in der vorgeschlagenen Nomenklatur vom Stroma des parenchymatösen Leberkarzinoms nichts gesagt ist, dessen angiotischen Charakter Wegelin<sup>7)</sup> als wesentliches Merkmal dieses Blastoms betrachtet, welches dasselbe von dem aus dem Epithel der Gallengänge hervorgegangenen

<sup>23)</sup> Vgl. Literaturquelle sub Fußnote 10, S. 397.



Karzinom unterscheidet. Früher wurde aber gezeigt, (Fälle 2 und 3) daß im parenchymatösen Leberkarzinom Stellen auch mit faserigem Stroma vorkommen. Dadurch wird aber der histogenetische Charakter des Karzinoms nicht abgeändert. Andererseits ist angiotisches Stroma nicht nur für parenchymatöses Leberkarzinom charakteristisch, sondern kommt auch bei Karzinomen der Nebennieren und in den sogenannten „Hypernephromen“ der Nieren vor. Ein wesentliches Merkmal des parenchymatösen Leberkarzinoms ist nicht das Stroma, sondern der Lebertypus der Zellen. Allerdings schwanken ihre Eigenschaften sowohl an und für sich als auch in Kombinationen miteinander. Wenn man aber die Blastomknoten an verschiedenen Stellen und in verschiedenen Organen untersucht, so kann man trotz der erwähnten Schwankungen nichtsdestoweniger den Lebertypus der Zellen und zugleich die Natur der Geschwulst feststellen. Der angiotische Charakter des Stromas ist aber von sekundärer Bedeutung als Hilfsmerkmal. Infolgedessen liegt kein zwingender Grund vor, dasselbe in der Nomenklatur des parenchymatösen Leberkarzinoms besonders anzugeben.

An der Hand meiner Beobachtungen sowohl als auch an der Hand des Studiums der einschlägigen Literatur glaube ich folgende Thesen aufstellen zu können:

1. Man kann es heutzutage als erwiesen betrachten, daß das primäre Leberkarzinom nicht nur aus Gallengängen, sondern auch aus Zellen des Leberparenchyms entsteht.

2. In diesem Falle muß es als parenchymatöses Leberkarzinom bezeichnet werden.

3. Die Entstehung des parenchymatösen Karzinoms geht Hand in Hand mit der Regeneration und Hypertrophie der Leberzellen bei Leberzirrhose, kann aber auch ohne diese letztere entstehen infolge von andern Ursachen, welche karzinomatöse Metamorphose der Leberzellen ohne vorangehende Hypertrophie derselben hervorrufen.

4. Die blastomatöse Metamorphose der Zellen beginnt vom Kern aus und geht dann auch auf das Protoplasma über.

5. Wir kennen nur einige morphologische und teilweise chemische Veränderungen in den der Metamorphose verfallenden Zellen. Die Bedeutung derselben ist uns aber unklar.

6. Die Entwicklung des parenchymatösen Karzinoms in der Leber kann aus mehreren Zentren entweder gleichzeitig oder zu verschiedener Zeit ausgehen.

7. Die Bezeichnung „parenchymatöses Karzinom“ ist allen Arten von parenchymatösen, malignem Leberblastom gemeinsam bei Einteilung derselben in tubuläre oder bläschenartige oder zystoide Formen.

8. Die Anwendung der Bezeichnungen „Adenoma“, „Adenoma malignum“ und „Adenocarcinoma“ wird durch die Entstehung derjenigen morphologischen Eigenschaften des Blastoms, die durch diese Bezeichnungen angedeutet werden sollen, nicht gerechtfertigt.

---