

Literatur.

Beneke, Thrombose und Embolie, Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathol. Bd. 2, Abt. 2, 1913. — Busse, Ergebn. d. allg. Pathol. Bd. 9, Abt. 1, 1904. — Dietrich, Lehrb. d. pathol. Anat., hrsg. v. Aschoff, Bd. 1. — Derselbe, Störung des zell. Fettstoffwechsels. Ergebn. d. allg. Pathol. Bd. 13, 1909. — Derselbe, Experimente über Thrombenbildung. Verh. D. Pathol. Ges. Bd. 15, 1912. — Dietrich und Hegler, Morph. Veränd. asept. aufb. Organe. Arb. path. Inst. Tüb. Bd. 4, 1904. — Frankenthal, Verschüttung. Virch. Arch. Bd. 222, H. 3. — Küster, Decubitus. Eulenburg, Realenzykl. — Lorenz, Muskelerk. Handbuch Nothnagel, Bd. XI, 3. — Lubarsch, Allg. Path. Bd. 1, Abt. 1, 1905. — Pielsticker, Virch. Arch. 198, 1909. — Richter, Arb. Pathol. Inst. Tübingen Bd. 5, 1904. — Thorel, Ergebn. allg. Path. Bd. 6, 1901. — Volkmann, Regeneration d. querstr. Musk. Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 12, 1893. — Wieting, Münch. Med. Wschr. 1918, Nr. 12. — Derselbe, Die Gasbazilleninfektion. D. Zschr. f. Chir. Bd. 141, 1917. — Winiwarter, D. Chir. Bd. 23.

III.

Über ein Hämogonien und Leukozyten erzeugendes Angiosarkom in zirrhotischer Leber.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena. Vorstand: Prof. R. Rößle.)

Von

Assistenzarzt Hanns Kahle.

(Hierzu Taf. II.)

Es ist eine bemerkenswerte Erscheinung, daß die meisten primären bösartigen Tumoren der Leber in zirrhotischen Lebern auftreten, wobei nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren die Leberzirrhose der Krebsentstehung vorangeht. Da bei der Leberzirrhose eine weitgehende Neubildung aller Elemente der Leber, auch der Blutkapillaren stattfindet, so ist es um so eigenartiger, daß die in zirrhotischen Lebern entstehenden Neubildungen vor allem von den Leberzellen und den Epithelien der Gallengänge ihren Ausgang nehmen, während primäre Tumoren, die ihren Ausgang von den Elementen der Blutkapillaren nehmen, äußerst selten sind. Überhaupt treten die primären Bindegewebsgeschwülste der Leber viel weniger häufig auf, als die primären Tumoren der Epithelien.

Arnold¹ beschreibt 1890 etwa 20 Fälle von Bindegewebstumoren der Leber. Marx³⁹ 1904 stellt etwa 50 Fälle aus der Literatur zusammen, von denen er aber ungefähr die Hälfte wegen Ungenauigkeit und Unvollständigkeit der Untersuchungen wieder ausschalten muß. Im Anschluß an Marx sind von Kothny³² 1912 anläßlich eines von ihm beschriebenen Falles von Hämangioendotheliom in der Leber noch 13 Fälle aus der Literatur zusammengestellt worden. 1914 beschreibt Saltykow⁵² 2 Fälle von primärem Sarkom in zirrhotischer Leber. Im ersten Falle handelt es sich um ein reines Spindelzellensarkom und im zweiten um ein aus Spindelzellen und polymorphen Zellen zusammengesetztes Sarkom. Außerdem führt Saltykow noch Fälle von Wyssokowitsch⁶³ und Hédren²³

an, so daß in der Literatur bis heute von etwa 45 Fällen von einwandfrei festgestellten primären Bindegewebstumoren der Leber berichtet wird.

Da es sich in dem von mir untersuchten und noch näher zu beschreibenden Falle um ein Sarkom handelt, dessen Zellen von den Elementen der Gefäße ihren Ausgang nehmen, so sei hier noch ausdrücklich auf die schon beschriebenen Fälle hingewiesen, bei denen nach Ansicht der betreffenden Autoren eine gleiche Abstammung der Geschwulstzellen vorliegt.

Schon 1875 beschreibt Block⁵ bei einer 48 jährigen Frau einen Tumor der Leber, den er von den Endothelien der intralobulären Leberkapillaren ableitet. Er fand die Endothelien in Wucherung, stark vergrößert, zum Teil in Mitosen und an fortgeschrittenen Stellen die Lumina der Kapillaren zum Teil vollständig mit Tumorelementen angefüllt, zum Teil das Lumen erweitert, so daß sich „ein alveoläres Gerüstwerk gebildet hatte, zwischen dem die Leberzellen völlig atrophiert waren“.

Maffucci³⁷ (1881) beschreibt ebenfalls einen Fall von primärer Neubildung der Leber, die von den Kapillarendothelien ausgehen soll. Ob der von Windrath⁶² 1885 angeführte Fall zu dieser Gruppe zu rechnen ist, soll dahingestellt sein.

Mc. Kee⁴⁰ (1889) hat eine Neubildung der Leber bei einer 50 Jahre alten Frau untersucht, bei der außer in der Leber nirgends Spuren von Neubildungen vorhanden waren. Auf der Schnittfläche der Leber ließ sich eine erhebliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes erkennen und Knoten von Erbsen- bis Kirschkernegröße, die sich über das ganze Organ verteilten. Die kleineren Knoten waren gefäßreicher, weicher als die größeren und undeutlich begrenzt. Mikroskopisch fand er in den Venen und Kapillaren Knötchen, die aus Tumorzellhaufen bestanden und sich von einer Stelle der Gefäßwand in das Lumen vorschoben. Diese Zellhaufen sitzen auf einem Stiel von Leber- oder Bindegewebe. Die Geschwulstzellen sind teils runde, teils ovale Gebilde mit großen, fast die ganze Zelle ausfüllenden Kernen.

Arnold (1890) beschreibt zwei Fälle.

Fall 1. Bei einem 15 jährigen Knaben fand er die Leber beträchtlich vergrößert und vor allem den rechten Leberlappen von unzähligen kleinen bis zu nußgroßen, graurötlichen Geschwülsten durchsetzt. Nur noch in den unteren Abschnitten waren Reste von Lebergewebe vorhanden und hier das interazinöse Bindegewebe vermehrt. Mikroskopisch fand er Bindegewebswucherung in allen Leberteilen unter gleichzeitiger Neubildung von Gallengängen und Gefäßen. Die Gefäße in der Nähe der Geschwulstknötchen haben den Bau von Sprossen, Zellschläuchen, sind netzförmig angeordnet oder bilden kavernöse Räume. Die Neubildungen bestehen aus geschlossenen Haufen oder geflechtartig angeordneten Zügen rundlicher Zellen mit großen Kernen. Arnold meint, daß die Entstehung der Tumorzellen von den Gefäßen ausgeht, anscheinend sowohl in dem hyperplastischen Bindegewebe als auch an der Peripherie der Azini. Hier häufen sich die Zellen in den Kapillaren der Azini und die Leberzellen atrophieren und degene-

rieren. Außerdem stellt Arnold Wachstum von Tumorelementen in den Gefäßscheiden fest

Bei dem 2. Falle sind die Tumorzellen teils rund, teils eckig, teils spindelförmig. Das geschwulstfreie Gewebe ist von typischer zirrhotischer Beschaffenheit. Die Gefäße bestimmen offenbar die ganze Architektur der Neubildung.

Weiter beschreibt Delépine¹⁰ (1891) eine primäre Gefäßzellengeschwulst der Leber bei einem 63 jährigen Manne. Delépine nimmt an, daß die Elemente der Neubildung von Wucherungen der Endothelien abstammen; sie gleichen ihrem Bau nach denjenigen in Spindelzellsarkomen. Die Lumina der intralobulären Kapillaren sind durch Endothelwucherungen angefüllt und zum Teil vollständig verschlossen. Alle Grade von einfacher Schwellung bis zur stärksten Wucherung des Endothels lassen sich verfolgen. Bemerkenswert ist die Ausfüllung der Gefäßlumina durch ein embryonales Gewebe, das demjenigen ähnelt, aus dem Blut und Blutgefäße hervorgehen. Allgemeine Zirrhose war nicht vorhanden.

Peyser⁴⁵ fand 1893 bei einem Falle von klinisch diagnostiziertem Leberkarzinom die Schnittfläche der Leber mit schwarzroten, schwammigen Partien durchsetzt. Diese bestanden aus einem festen, maschigen Gerüst mit dazwischensliegendem weichen Gewebe, welches Blutgerinnseln sehr ähnlich war. Mikroskopisch ist das Bild von ausgedehnten Blutungen beherrscht. Die Gefäße sind überall von Sarkomzellen gleichenden Elementen umwandelt, die dem Gefäßendothel unmittelbar aufsitzen. Eine ähnliche Neubildung findet sich im Magen. Peyser hält den Tumor in der Leber für primär.

Israil²⁷ (1894) beschreibt einen Tumor bei einem 15 jährigen Mädchen, der der Leber aufsaß und exstirpiert wurde. Mikroskopisch wurde ein „telangi-ektatisches Angiosarkom“ festgestellt. Nach der Beschreibung entwickeln sich die Tumorzellen in den Gefäßscheiden und folgen in ihrer Anordnung auch den Gefäßen, in die sie zum Teil einbrechen. Metastasen befinden sich in der rechten Mamma, in beiden Lungen und in der Zwischenscheibe des 3. und 4. Lendenwirbels.

Bramwell und Leith⁸ (1896): Bei einer 25 jährigen Frau wurde ein fibrös abgekapselter Tumor gefunden, der den rechten und einen Teil des linken Leberlappens einnahm. Die Randpartien der Geschwulst bestehen aus einem weißlich-gelben gelatinösen Gewebe, während die Hauptgeschwulstmasse im Inneren aus Blutgerinnseln besteht. Außer in der Leber finden sich nirgends Neubildungen. Die Randpartien der Geschwulst lassen mikroskopisch eine zelluläre Struktur erkennen, die Zellen sind teils spindelig, teils unregelmäßig geformt, von einem feinfaserigen Bindegewebe umgeben und haben zuweilen Ähnlichkeit mit glatten Muskelfasern. Nach den im Innern liegenden Blutgerinnseln zu wird der Gewebzusammenhang immer lockerer, es finden sich viele kleine, mit einer einfachen Lage von Endothelzellen ausgekleidete Hohlräume und zahlreiche mikroskopische Hämorrhagien. Die Verfasser glauben aus den Randpartien feststellen zu können, daß der Tumor von dem Bindegewebe längs der perivaskulären Lymphräume der intralobulären Leberkapillaren ausgeht.

D'Urso¹⁴ (1896) veröffentlicht einen Fall von operativ entferntem Endotheliom der Leber. Ferner nimmt Kahlden²⁸ (1897) bei einem Fall von Rundzellensarkom die Entstehung der Tumorelemente aus den Wandelementen der Gefäße an. Das von ihm beschriebene Sarkom wird deshalb in der Literatur auch als Angiosarkom geführt, obgleich Kahlden diese Bezeichnung nicht gebraucht.

Einen Tumor der Leber, der dem von Bramwell und Leith beschriebenen sehr ähnlich ist, beschreibt Steinhaus⁵⁸ (1900) bei einer 24 jährigen Frau. Steinhaus findet in der Leber mehrere Knoten, die in ihrem Bau den von Bramwell und Leith beschriebenen gleichen. Er läßt es unentschieden, von welchen Bindegewebsselementen die Neubildung abstammt.

Ferner teilt Pepere⁴⁴ (1900) 4 Fälle von primärem Leberendotheliom mit, 2 davon bezeichnet er als Hämolympfangiosarkome, 1 als Hämangiosarkom und einen als Zystangiosarkom.

Auch Dionisi¹² (1900) beschreibt 3 Fälle von primärer Neubildung der Leber, die angeblich alle endothelialen Ursprungs sind.

Die beiden von De Vecchi e Guerrini¹¹ (1901) mitgeteilten Fälle sind wohl kaum mit hierher zu rechnen, obgleich im zweiten Fall an einzelnen Stellen das Bild des kavernösen Angioms vorgetäuscht war. Die Gefäßelemente lassen keinerlei Veränderung oder Wucherung erkennen, dagegen scheinen sich die Tumorelemente von den Zellen der Stützsubstanz ableiten zu lassen.

De Haan⁹ (1903) beschreibt eine primäre Geschwulst der Leber bei einem 4 Monate alten Kind. Die Leber ist von verschieden großen, im Zentrum dunkelgefärbten Knoten durchsetzt. Die größeren von ihnen lassen im Inneren Hämorrhagien erkennen. Mikroskopisch bestehen die Tumormassen aus kleinen runden Zellen mit ziemlich großen Kernen. Die Geschwulstknoten lassen nirgends eine Abkapselung gegen die Umgebung erkennen. Die Hauptveränderungen findet man in den Gefäßen der Neubildungen, deren Endothelien geschwollen sind und eine mehr rundliche Form angenommen haben, wodurch sie den Tumorzellen auffallend ähnlich sehen. De Haan sagt: „Die Veränderungen an den Endothelien der Blutgefäße stehen so sehr im Vordergrund, daß in der Wucherung der Wandelemente kleiner Gefäße die Ursache der Geschwulstbildung gesucht werden muß.“

Weiter beschreibt Marx (1904) einen hieher gehörigen Fall von primärem Lebertumor bei einem 52 jährigen Mann. Die Leber ist stark vergrößert, Oberfläche höckrig, das Innere der Leber von zahlreichen, verschieden großen Tumorknoten durchsetzt, die meist scharf gegen die Umgebung abgegrenzt sind. Die größeren Knoten sind von dunkler bis schwarzroter Farbe, von weißlichen Strängen durchzogen, die oft netzförmig angeordnet sind und in ihren Maschen die dunklen hämorrhagischen Massen eingelagert erscheinen lassen. Mikroskopisch lassen sich in den Randpartien der Neubildungen runde und längliche, von Tumorgewebe umgebene Bluträume feststellen. Das Tumorgewebe ist aus verschiedenartigen runden und polygonalen Zellen mit meist rundlichen oder unregelmäßig gestalteten, intensiv färbbaren Kernen zusammengesetzt. Fast überall liegen zwischen den

Tumorzellen mehr oder weniger Leukozyten. Die kleinen Knötchen zeigen größtenteils den gleichen Bau. Viele lassen eine deutliche endothelartige Abgrenzung der Bluträume erkennen, wobei sich nach außen im Gewebe, dem Endothelbelag aufsitzend, große, helle, polygonale Zellen mit hellen, bläschenförmigen Kernen vorfinden. Daneben finden sich dunkelkernige verzweigte, sternförmige Zellformen, die durch schmalere oder breitere Zellfortsätze zusammenhängen. Sie stellen ein regelmäßiges Netzwerk dar, dessen Maschenräume da, wo keine der eben beschriebenen hellen Zellen vorkommen, meist mit roten Blutkörperchen ausgefüllt sind. Die mannigfaltige Gestaltung der Tumorzellen entspricht nach der Ansicht von Marx vollständig den Formen, welche man in Fällen unzweifelhafter Endothelwucherung beobachten kann, zumal da „die metaplastische Umwandlung des Endothels eine sehr häufige Erscheinung ist, nicht nur bei Neubildungen, sondern auch bei entzündlichen Vorgängen; woselbst Umwandlungen in Zylinderzellen vorkommen“. Er faßt die Zellelemente des Tumors als Abkömmlinge der Endo- resp. Perithelzellen auf; die Geschwulst nennt er im engeren Sinne Peritheliom, da die Wucherung der Tumorzellen im Anfangsstadium stets nach außen von den Bluträumen vor sich geht.

Zwei ähnliche Fälle veröffentlicht Ravenna⁴⁹ (1905).

Bei Fall 1 handelt es sich um eine 69 jährige Frau, bei der das ganze Gewebe der stark vergrößerten Leber durch eine teils als Knoten, teils diffus auftretende Neubildung ersetzt ist. Die Farbe der Neubildungen wechselt vom graugelben bis bläulichroten, je nach der Anwesenheit von Blutbestandteilen im Innern der Tumorknoten. Die Elemente der Neubildung spricht Ravenna als atypische Endothelien von ausgesprochenem polymorphen Charakter an, die meist durch Protoplasmafortsätze miteinander in Verbindung stehen. Einzelne Teile der Neubildung bestehen nur aus spindelzellenähnlichen Elementen.

Bei Fall 2 Ravennas ist fast der ganze rechte Leberlappen bei einer 43jähr. Frau von verschiedenen großen mit Blut und nekrotischen Gewebsmassen gefüllten Hohlräumen durchsetzt, die durch bis zu 2 cm breite Streifen von weißgrauem oder rötlichem Gewebe voneinander getrennt sind. Die kleinsten Knötchen der Neubildung sind noch solide Gebilde. Mikroskopisch bestehen die Tumorzellen aus kubischen, ovalen oder spindeligen Elementen mit ziemlich dunkelgefärbten Kernen. Die den Bluträumen am nächsten liegende Lage von Tumorzellen kommt in ihrer Form den normalen Endothelien sehr nahe. Verfasser glaubt, daß den Anfang des ganzen Neubildungsprozesses eine Wucherung des Endothels der kleinen Gefäße bildet.

Jores²⁶ (1908) veröffentlicht einen „Fall von sarkomatösem Angiom der Milz und Leber“, hält aber die Neubildung in der Milz für den Primärtumor, die verschiedenen großen Knoten in der Leber für Metastasen.

Weiter beschreibt Löhlein³³ (1909) einen primären Tumor der Leber bei einem 32 jährigen Mann. Die Oberfläche der Leber ist unregelmäßig, flachhöckerig und sehr bunt. In einer rötlich-braunen bis graugelben Grundfarbe lassen sich

dunkel- bis schwarzrote Herde von verschiedener Größe erkennen. Auf der Schnittfläche ist so gut wie kein normales Lebergewebe mehr vorhanden, sie ist bräunlich gefärbt, mit grünen und größeren mattgelben Flecken und durchsetzt von verschieden großen, an Hämangiome erinnernde, teils mit flüssigem Blut, teils mit dunkelroten Gerinnseln gefüllten Bluträumen. Mikroskopisch lassen sich im Leberparenchym teils hyperplastische Bezirke, teils solche mit regressiven Veränderungen erkennen. „Über das ganze Organ verbreitet, findet sich nun weiterhin eine an Intensität wechselnde Wucherung des Kapillarendothels, die vielfach geradezu als geschwulstartig imponiert.“ Die Kapillaren sind an vielen Stellen stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Aus solchen erweiterten Kapillaren gehen, wie Löhlein mit Sicherheit feststellen kann, die oben beschriebenen größeren Bluträume hervor.

Bei Veeder & Austin⁶¹ (1912) handelt es sich um folgenden Befund. Bei einem 10 Wochen alten Mädchen ist die Leber stark vergrößert, von zahlreichen erbsen- bis kastaniengroßen blauroten, weichen Knoten durchsetzt, deren Zentrum meist tief schwarz ist und die von einem blaßweißen Gewebe umgeben sind, das ins Innere Verzweigungen vorschiebt. Mikroskopisch bestehen die zentralen Teile der Neubildungen aus erweiterten Bluträumen, die von schmalen Leisten aus Bindegewebe und atrophischen Leberzellen durchzogen werden. Die diesen Leisten aufsitzenden Endothelien sind zahlreicher als in normalen Gefäßen und zum Teil gewuchert, so daß eine doppelte Endothelzellage zustande kommt. Die Zellen enthalten große ovale Kerne und lassen an manchen Stellen Teilungsprozesse erkennen.

Kothny (1912) beschreibt ein primäres Hämangioendotheliom der Leber bei einem 54 jährigen Manne. In der Leber eine ausgeprägte Laënnecsche Zirrhose mit neugebildeten Leberläppchen und zahlreichen, teils durch Hämorrhagien dunkel gefärbten, teils soliden, rein gelben Knoten. Das mikroskopische Bild zeigt das für die Zirrhose charakteristische Verhalten der Zellelemente. „Die erste Tumorentwicklung sehen wir innerhalb der Pseudoazini in der Weise erfolgen, daß die Leberstruktur noch in keiner Weise gestört ist und nur die die Blutkapillaren zwischen den Leberzellbalken auskleidenden Endothelzellen (Kupffersche Sternzellen) durch die besondere Größe und dunkle Färbung auffallen.“ An anderen Stellen sind die interazinösen Kapillaren erweitert und bilden Hohlräume, die die Leberzellbalken zusammendrücken, so daß sie allmählich zugrunde gehen. Die die Bluträume auskleidenden Endothelien sind auffallend groß mit dunklem Kern. An wieder anderen Stellen beschränken sich diese vergrößerten Endothelien nicht darauf, die Bluträume auszukleiden, sie sind gewuchert, haben sich zum Teil losgelöst, zum Teil durchziehen sie als Leisten die Bluträume, bis zuletzt der ganze Hohlraum von Zellen vollständig ausgefüllt ist.

B. Fischer¹⁸ (1913) beschreibt einen Fall, bei dem die Leber überall von zahlreichen schwarzroten Knoten durchsetzt ist, die gegen das umgebende Gewebe meist nicht scharf abgegrenzt sind. „Das Geschwulstgewebe zeigt überall den

Bau eines mit schwarzem Blut vollgesogenen Schwammes, dessen Maschen bald sehr eng, bald sehr weit sind. Vielfach sind die schwarzroten Geschwulstknoten von helleren, fast grauroten Zonen mantelartig umgeben, die sich dann in das normale Lebergewebe ohne scharfe Grenze verlieren.“ Mikroskopisch sind die Bluträume von sehr dicht stehenden und vergrößerten Endothelien ausgekleidet, die Kerne von allen nur denkbaren Formen aufweisen. „Diese endotheliale Auskleidung der Bluträume umkleidet auch mantelförmig sämtliche Balken und Gewebsnetze, welche die Bluträume durchziehen,“ und lösen sich zum Teil los, so daß sie frei in die Bluträume zu liegen kommen. Fischer stellt fest, daß die Neubildung auch in seinem Falle von den Kupfferschen Sternzellen ausgeht. „Dieselben wuchern — und zwar große Endothelbezirke beginnen fast gleichmäßig zu wachsen —, die Leberzellen gehen langsam zugrunde und bedingen durch ihren Schwund eine weitere Dilatation der Bluträume, indem sich jetzt stockende Blutmassen ansammeln.“ Es ist keine Zirrhose vorhanden.

In neuester Zeit hat Maria Hachfeld²² (1914) einen dem von Fischer, Kothny und Löhlein beschriebenen sehr ähnlichen Fall veröffentlicht. „Der Tumor zeigt überall deutlich die Entstehung aus den Kapillaren, ähnlich einem Hämangioendotheliom, nach den eigenartigen Zellformen zu schließen, vielleicht von den Kupfferschen Sternzellen ausgehend.“ Zwei Eigenschaften der Tumorzellen hebt Maria Hachfeld als besonders auffallend hervor:

„1. Einen ausgesprochenen Sauerstoffhunger, der sich zu erkennen gibt durch ein besonders starkes Wachstum nach dem freien Lumen der Gefäße zu ins Blut hinein; hier finden sich auch die größten Zellformen.

2. Ein sehr leichtes Zugrundegehen; man sieht häufig Stellen, an denen die eigentlichen Tumorzellen ganz geschwunden sind und nur noch das Stroma zurückgeblieben ist.“

Da die Zellelemente all dieser oben aufgeführten Tumoren von den Endothelien der Blutkapillaren abstammen, so liegt der Gedanke nahe, daß sich diese pathologisch umgebildeten und wuchernden Endothelien entsprechend ihrer Herkunft im embryonalen Leben bei Anaplasie den endothelialen Charakter teilweise einbüßen können und daß eine Geschwulst, welche bis zur Primitivität der ersten Blutanlage in der Leber zurückgreift, auch Blutelemente erzeugen kann. In der Tat glaubt Fischer in dem von ihm beschriebenen, oben erwähnten Tumor eine Neubildung von Blutzellen verschiedenster Art festgestellt zu haben. Wie er angibt, haben dieselbe Beobachtung vor ihm bei Kavernomen der Leber schon Pilliet⁴⁶ und Schmieden gemacht. Außerdem beschreibt E. Albrecht ein Angioendotheliom der Dura mater, das deutlich Hämopoëse erkennen ließ, und Borst⁷ ein Sarkom des Stirnbeines „mit Neubildung von osteoider Substanz und Knochenmarksgewebe“ (zitiert nach Fischer). Es besteht aber noch die Möglichkeit, daß derartige neugebildete Blutelemente den Tumor selbst aufbauen helfen. Wir würden also in derartigen Tumoren eine Neubildung von Zellformen zu erwarten haben, die als freie Zellformen das Blut, vor allem bei den verschiedenen

Leukämien überschwemmen. Daß der Blutgefäßapparat der Leber imstande ist, hämopoetisches Gewebe zu bilden, wissen wir ja aus den vielfachen Beobachtungen, wo beim Menschen im Gefolge von Bluterkrankungen noch im postembryonalen Leben die Leber eine blutbildende Tätigkeit in sogenannten Blutbildungsinseln entwickelt, und dasselbe ist auch experimentell beim anämisch gemachten Tier erzeugt worden (E. Meyer und Heinecke⁴¹). Wenn für diese myeloischen Herde in der Leber bei perniziöser Anämie, bei myeloischer Leukämie aus den bisherigen Untersuchungen das Ergebnis mehr dafür sprach, daß sie nicht metastatischer, sondern metaplastischer Natur seien, so wird das Vorkommen primärer hämoblastischer Tumoren in der Leber erst recht dafür sprechen. Umgekehrt aber kann es uns nicht so ungewöhnlich erscheinen, wenn wir schon „regeneratorische Blutbildungsherde“ in der Leber kennen, daß dann auch solche Neubildungen echt blastomatöser Natur gelegentlich in der Leber vorkommen. Um eine vollständige begriffliche Klarheit zu schaffen, müssen wir aber in diesem Zusammenhang betonen, daß nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis über Struktur und Funktion der Gefäßwandzellen innerhalb der Leber die Herkunft der hämoblastischen Tumoren von den Kupfferschen Sternzellen nicht wahrscheinlich ist. Die Kupfferschen Sternzellen gehören ihren phagozytären Eigenschaften und der damit wohl zusammenhängenden starken Vitalfärbbarkeit nach zu dem Retikulo-Endothelialapparat von Milz-, Leber-, Lymphknoten (Aschoff² und Kiyono³⁰). Am menschlichen Leichenmaterial wird sich der Nachweis, daß ein Tumor der Milz oder der Leber aus Histiozyten und ihren Mutterzellen hervorgegangen ist, vorläufig kaum einwandfrei erbringen lassen. Was nun die Mutterzellen hämoblastischer Tumoren in der Leber anlangt, so müssen also andere Zellen des Gefäßapparates als die Kupfferschen Sternzellen als solche fungieren. Nun sind ja außer den Kupfferschen Sternzellen schon normal noch andere Kapillarwandzellen im Parenchym vorhanden, und es scheint ja auch, als ob die regeneratorischen Blutbildungsherde perikapillär ihren ersten Anfang nehmen.

Behauptet man nun, einen hämoblastischen Tumor vor sich zu haben, so ist man verpflichtet, neben den morphologischen womöglich auch den mikro-chemischen Beweis dafür zu erbringen.

Das Erythroblastom wird sich durch die gute Kenntlichkeit des hämoglobinführenden Protoplasmas der kernhaltigen Erythroblasten schon durch gewöhnliche Eosinfärbung deutlich machen lassen.

Das Histiozytom (vgl. nachfolgende Tabelle) wird sich — wie gesagt — vorläufig noch nicht sicher mikrochemisch nachweisen lassen und bei dem uncharakteristischen morphologischen Habitus der schwimmenden Histiozyten und mangelnder Besonderheiten ihrer noch im geweblichen Verband befindlichen Mutterzellen wird man auf andere als gestaltliche Beweise warten müssen.

Ein leukoblastischer primärer Tumor der Leber verlangt zu seinem Nachweis außer den morphologischen Eigentümlichkeiten der Vorstufen der Leukozyten auch die mikrochemischen Nachweise spezifischer Granula, wozu heute noch die

Oxydasereaktion tritt. Die Oxydasereaktion ist auch geeignet, eine differential-diagnostische Entscheidung zwischen Histiozyten und leukoblastischen Formen zu geben, da (nach Kiyono) die Histiozyten die Oxydasereaktion nicht geben. Um deutlich zu machen, wie die systematische Stellung der einzelnen erwähnten Tumoren sich untereinander und in Beziehung zu den leukämischen Wucherungen gestaltet, möge folgendes Schema dienen:

Gewebe	Zellart	Leukämie	Aleukämische Wucherungen oder Hämatoblastosen (nach Orth)
Myeloisches Gewebe	Erythroblast. Gewebe	Polyzythämie	Erythroblastom (Ribbert usw.)
	Leukoblast. Gewebe	Myelobl. Leukämie Myelämie Mastzellen-Leukämie	Myelome Clorome Leukosarkomatoze Leukozyto- sarkome!
	Lymphatisches Gewebe	Lymphat. Leukämie Plasmozyt. Leukämie	Lymphom Lymphosarkom Lymphosarkomatoze Plasmom
	Retikuloendothelial-Apparat (Aschoff-Kiyono).	?	Histiozytom? Splenozytom Gewöhnl. Milzsar- kome?

Wenn nun auch die Hämatoblastosen Orths, abgesehen von den bekannteren (Myelom, Lymphom usw.), sehr selten vorkommen, so sind sie doch fast alle schon beobachtet worden. Sicher ist sogar der eine oder der andere als Sarkom, Hämangio-sarkom usw. veröffentlichte Fall mit zu ihnen zu rechnen. Plasmome sind beobachtet und beschrieben von Aschoff, Hoffmann, Maresch u. a. Erythroblastome sind beschrieben von Ribbert, E. Albrecht, Schridde („Erythro-Myeloblastom“) und in neuester Zeit von Froboese („Erythroblastoma mixto-zellulare“). Von den Leukozytosarkomen führt Kaufmann nur einen von Mac Callum³⁶ (1901) veröffentlichten Fall an. Leider ist mir die Originalarbeit von Mac Callum bis heute nicht zugänglich gewesen.

Bei dem von mir untersuchten Falle entnehmen wir der Krankengeschichte, die ich der Medizinischen Klinik der Universität Jena (stellvertretender Direktor: Prof. Dr. Reichmann) verdanke, folgendes:

H. N., 58 Jahre alt, von Beruf Werkmeister. Er wurde am 18. 2. 1917 in die Med. Klinik zu Jena aufgenommen.

Anamnese: Die Vorgeschichte ergibt nichts Besonderes. N. spürte jetzt seit etwa 3 Wochen Spannung im unteren Bauchabschnitt, leichte ziehende Schmerzen in beiden Seiten des Leibes. es stellten sich Beschwerden ein, die ihn an der Bewegung hinderten. Ein eigentümliches Gefühl rief in ihm den Verdacht wach, daß er Wasser im Leibe habe. Er ist aber schon immer korpulent gewesen und eine besondere Zunahme des Leibumfanges ist nicht eingetreten. N. hat gern geraucht und Bier (zuweilen 5—7 Glas täglich) getrunken.

Status praesens: Großer, kräftig gebauter Mann, leicht gerötetes Gesicht, gesunde Hautfarbe, starke Adipositas. Das Abdomen ist kugelig aufgetrieben. Die Bauchdecken sind weich, in den oberen Partien Tympanie, in den unteren Dämpfung im Sinne eines geringfügigen, frei beweglichen Aszites. Keine Undulation und auch keine Druckschmerzen. Die Leber ist am rechten Rippenbogen deutlich als ziemlich harte, höckerige Resistenz zu fühlen. Die Auftreibung des Abdomens ist zum großen Teil auf die Adipositas, zum geringeren auf den noch mäßigen Aszites zurückzuführen.

19. 2. 1915: Pat. wird entlassen, da eine Aszitespunktion vorläufig noch nicht angezeigt erscheint.

8. 3. 15: Pat. wird wieder aufgenommen, da der Aszites inzwischen stärker geworden ist. Er verursachte Beklemmungsgefühl auf der Brust, Appetitlosigkeit und Magendrücken nach dem Essen. Die Beine sind nach längerem Stehen angeschwollen.

Status: Im allgemeinen wie oben mit folgenden Änderungen: Gesichtsausdruck etwas elend. Skleren leicht gelblich gefärbt. Haut ein wenig blaß. Das Abdomen ist stärker kugelig aufgetrieben, in der Haut des Abdomens einige Striae*. Undulation deutlicher, Dämpfungsgrenzen höherstehend. Ödem der Füße und Unterschenkel.

8. 3. 15: Aszitespunktion 8700 ccm. Eiweiß 8%. Danach ist die Leber deutlich als handbreit über den Rippenbogen reichendes lappiges Gebilde mit höckeriger Oberfläche und sehr harter Konsistenz fühlbar. Ein besonders stark hervorspringender höckeriger Knoten am Rippenbogen in der Gallenblasengegend ist ziemlich stark druckschmerzhaft, im übrigen im rechten Hypochondrium geringere Druckempfindlichkeit.

10. 3. 15: Harn ist frei von Eiweiß und Zucker, bierbraune Farbe, Urobilin pos.

18. 3. 15: Die Harnmenge bleibt trotz Anwendung von Diuretin gering (zwischen 300 und 750 ccm). Der Appetit ist mäßig, die Spannung des Abdomens nimmt wieder zu. Der Aszites ist wieder ein wenig gestiegen. Deutliche Zunahme des Ikterus der Haut und beider Skleren.

19. 3. 15: Auf eigenen Wunsch entlassen (arbeitsunfähig).

23. 3. 15: Pat. wird wieder aufgenommen, da sich das Befinden sehr verschlechtert hat.

2. 4. 15: Exitus.

Klinische Diagnose: Leberzirrhose + Aszites.

Die Sektion (S.-Nr. 105/15) ergab folgenden Befund:

„Leiche eines gut genährten Mannes (Körperlänge 170 cm, Körpergewicht 79,9 kg) mit starkem Fettpolster, in Totenstarre. Die Haut ist gelb gefärbt. Auf dem Rücken Totenflecken. Der Leib ist stark aufgetrieben. Am rechten Oberschenkel finden sich kleine Einstichöffnungen, Hautblutungen auf der rechten Seite des Bauches. Pupillen mäßig weit. Aus der Bauchhöhle entleert sich ungefähr 3500 ccm gelbe, etwas trübe Flüssigkeit. Das Netz bedeckt nur das Col. transv.

Milz etwas vergrößert. Oberfläche teilweise glänzend, teilweise matt, mit kleinen bräunlich-gelben, harten Herdchen übersät. Von der Schnittfläche läßt sich die Pulpa leicht abstreifen, Farbe der Milz graurot, Zeichnung undeutlich.

Leber teilweise mit dem Zwerchfell verwachsen, Kapsel sonst zart. Leber stark vergrößert und fest, Oberfläche grobhöckrig, teilweise Fibrinauflagerungen. Unter der Kapsel springen an der Oberfläche außer sehr zahlreichen kleineren grauweißen bis rötlichen Höckern noch größere Knoten von blauerter Farbe hervor. Die Gallenblase ist prall gefüllt, aus ihr entleert sich dunkelgelbe, etwas schleimige Flüssigkeit mit schwarzen Flocken untermischt. Die Schleimhaut der Gallenblase ist von graugrüner Farbe, die Wand etwas verdickt. Die Schnittfläche der Leber zeigt ein äußerst buntes Bild und läßt keinerlei ursprüngliche Zeichnung mehr erkennen. Die noch als intaktes Lebergewebe zu erkennenden, unregelmäßig gebauten, bald größeren, bald kleineren Azini imponieren fast durchweg als neugebildete Lappchen und sind durch breite, streifige Bindegewebszüge getrennt. Auch um alle Gefäße hat sich eine ziemlich breite, grauweiß gefärbte Bindegewebszone gebildet. Die Blutgefäße sind erweitert, die kleinen Gefäße zum Teil von Thromben,

die Pfortader im Stammgebiet von einem weichen, markigen, braunroten Thrombus verstopft. Die ganze Leber ist durchsetzt von gelbweißen und grauroten, markigen Neubildungen, die meist ohne scharfe Grenze in das umgebende Gewebe übergehen. Die Neubildungen sind außerordentlich bunt gefärbt, an vielen Stellen von Blutungen von schwarzroter Farbe und einem gelblichweißen Netzwerk durchsetzt. Hier ist das Geschwulstgewebe am besten mit einem Schwamm zu vergleichen, dessen Maschen mit schwarzrotem Blut vollgesogen sind. Dieses mit Blut gefüllte Maschenwerk ist fast ausschließlich in den Zentren der markigen Neubildungen gelegen. An anderen Stellen sind die Neubildungen noch konsistenter, gelbweiß und ohne besondere Struktur (vgl. Fig. 1, Taf. II).

Die groben Gallenwege sind durchgängig, die Schleimhaut des Duodenums und des Magens von dunkelschiefrig-grauer Farbe. Im Magen etwas dünnbreiiger Inhalt, von grünlichgelber Farbe und fadem, faulem Geruch. Pankreas stark von Fett durchwachsen, Farbe hellrostbraun. Im Jejunum und Ileum wenig dünnbreiiger Inhalt, Schleimhaut entzündlich gerötet, teilweise von dunkelgrauer Farbe. Die Valvula Bauhini etwas geschwollen und verengt. Wurmfortsatz nicht durchgängig. Im Kolon findet sich etwas grüner, breiiger Inhalt. Die Schleimhaut zeigt denselben Befund wie im Dünndarm. Die Drüsen des Mesenteriums und Mesokolons zeigen nichts Besonderes, sind hell und klein. Drüsen längs der Bauchaorta sind beiderseits vergrößert, von dunkelbraunroter Farbe, auf der linken Seite erweicht, feucht, desgleichen die Lymphknoten um den Pankreaskopf.

Zunge an den vorderen Abschnitten korkig und schwarz verfärbt, Zungengrund glatt. Tonsillen etwas bräunlich, flach und narbig. Thymusdrüse von gehöriger Größe, gut durchblutet, von braunroter Farbe. Die Speicheldrüsen von schwach gelblicher Farbe. Ösophagus zeigt vom mittleren bis zum unteren Teile stark erweiterte Venen. Schleimhaut des Ösophagus im oberen Teile gerötet, im unteren Abschnitt dunkelbraun verfärbt. Aorta ascendens o. B., im untersten Abschnitt einige Speckgerinnsel.

Femurknochen dick, Knochenkanal eng, Knochenmark, soweit der Kanal eröffnet, im oberen Teil hellrosa, im unteren Teil gelb. Die übrigen Organe zeigen keine Besonderheiten.

Von Organgewichten seien angeführt: Herz 405, Milz 300, Leber 3500, Nieren 300, Gehirn 1400 g.

Diagnose: Hochgradige, hypertrophische Leberzirrhose mit Hämangiosarkom. Sarkomatöse Thrombose des Pfortaderstammes, sehr starke chronische Gastritis und Duodenitis, geringere chronische Kolitis. Chronische Cholezystitis. Bildung von Kollateralen der Bauchwand und Varizen des Ösophagus. Allgemeiner Ikterus. Weiche Hyperplasie der Milz, geringe herdförmige myeloische Umwandlung des Knochenmarkes. Pigmentierte Induration des Pankreas. Hochgradige Hämösiderose der epigastrischen Lymphknoten. Chronische seröse Peritonitis. Glatte Atrophie des Zungengrundes und Narben der Tonsillen. Stauung der Lungen. Leichte Dilatation des Herzens. Fettdurchwachsung der rechten Kammerwand. Verwachsung zweier Aortenklappen.“

Das makroskopische Bild, das die Leber in unserem Falle bietet, ist im ganzen dem sehr ähnlich, das Fischer bei seinem Falle von primärem Angioendotheliom der Leber gibt und wie es vorher von Kothny und Löhlein und in letzter Zeit von Maria Hachfeld beschrieben wurde.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber läßt erkennen, daß auch da, wo noch gesundes Lebergewebe vorhanden ist, nirgends mehr der normale ursprüngliche Bau erhalten geblieben ist. Man sieht, wie sich durch die Leber ein Netzwerk von meist ziemlich breiten Bindegewebszügen zieht, in denen eine ausgedehnte Neubildung von zahlreichen Gefäßen und Gallengangskanälchen stattgefunden hat. In den Maschen dieses Bindegewebsnetzes liegen größere und kleinere Leberzellinseln, deren Zellanordnung und Zellbau auf neugebildete Elemente schließen

lassen. Die Leberzellbalken dieser Pseudoazini sind an manchen Stellen, vor allem in den Randpartien der Läppchen, schon wieder von wucherndem Bindegewebe auseinandergedrückt, ja selbst die einzelnen Leberzellen vollkommen gelockert und von feinen Bindegewebszügen umgeben. An den Leberzellen selbst kann man dann verschiedene regressive Veränderungen, vor allem fettige Degeneration, wahrnehmen und an fortgeschrittenen Stellen sieht man unter dem Bilde der Karyolysis und Karyorrhexis die Nekrobiose der Leberzellen sich vollziehen.

An anderen Stellen sind die Leberzellbalken infolge starker Blutstauung zusammengepreßt, die intraazinösen Blutkapillaren stark erweitert und mit zahlreichen roten Blutkörperchen angefüllt. An fortgeschrittenen Stellen gehen die Leberzellen gleichfalls in der oben beschriebenen Weise zugrunde und die den Pseudoazinis entsprechenden Teile gleichen dann Bluträumen, die von einem Netzwerk zusammengedrückter Leberzellbalken oder in den fortgeschrittenen Stadien nur von feinen Bindegewebszell- und Kapillarendothelzügen durchsetzt werden.

An solchen Stellen kann man nun beobachten, wie sich die Endothelzellen verdicken und an Stelle der spindeligen eine mehr kubische polymorphe Form annehmen, wie sich ferner der Kern mehr rundlich gestaltet und wie sich die Zellen aus dem Verbande des Netzwerkes lösen, zum Teil in das Lumen der Bluträume hineinragen, zum Teil schon als losgelöste Zellen in diesen liegen (vgl. Fig. 2, Taf. II). Außer diesen Zellen findet man in den Bluträumen neben zerfallenen roten Blutkörperchen zahlreiche große, runde, blasige Zellen, teils mit kleinen runden, sich sehr spärlich färbenden Kernen, teils mit zerfallenen Kernen und teils ohne erkennbaren Kern. Das Protoplasma läßt zahlreiche Vakuolen und größere und kleinere Tröpfchen erkennen (siehe Fig. 2, Taf. II). Diese Zellen sind wohl als die letzten Reste von ehemaligen Leberzellen aufzufassen, wofür auch noch das in einigen befindliche Gallepigment spricht. Ferner finden sich in diesen Bluträumen noch Leukozyten vor, die man aber auch in den die Bluträume begrenzenden Zellbalken zwischen den veränderten Endothelien reichlich erkennen kann (Fig. 2, Taf. II).

Diese veränderten Endothelien füllen nun durch ins Pathologische gesteigerte Wucherung und Vermehrung nach und nach die Maschen des Netzwerkes vollkommen aus und bilden so, wie man an anderen Stellen der Leber erkennen kann, Tumorknoten, die ihrem Bau nach einem polymorphkernigen Sarkom sehr ähnlich sehen und ein infiltrierendes Wachstum in das umgebende Gewebe deutlich erkennen lassen. Dies infiltrative Wachstum geht in der Weise vor sich, daß die Tumorzellen zwischen die Leberzellbalken hineinwuchern, diese zusammendrücken und so allmählich zur Atrophie und zum Schwund bringen. Greift die Geschwulst von einem der neugebildeten Leberläppchen auf ein benachbartes über, so durchwuchern die Tumorzellen in der gleichen Weise das die Läppchen trennende Band von Bindegewebe, richten es durch Druck zugrunde und wuchern in dem benachbarten Pseudoläppchen weiter. Nehmen die Tumorknoten größere Ausdehnung an, so findet man in den zentral gelegenen Partien durchweg größere oder kleinere Hohlräume, die mit zerfallenden roten Blutkörperchen angefüllt sind.

An wieder anderen Stellen sieht man, wie der Tumor in größere und kleinere Pfortaderäste eingebrochen ist und sich in den kleinsten Ästen durch Embolien weiter wuchernde Geschwulstmassen gebildet haben. Der Einbruch der Geschwulst in die größeren Pfortaderäste läßt sich am besten mit dem Eintritt und der Aufteilung des Sehnerven im Auge vergleichen. An einer Stelle bricht der Tumor durch die Wand des Gefäßes ein und überkleidet von da ausgehend das Innere des Gefäßes mit Tumorzellen, die an der Einbruchsstelle und in ihrer nächsten Umgebung in mehreren Lagen übereinanderliegen und sich in der weiteren Umgebung allmählich abstufend zu einer Zellage vermindern.

Wie schon hervorgehoben wurde, bestehen all diese Neubildungen aus Zellen, die sich in der oben beschriebenen Weise aus den Kapillarendothelien entwickelt haben. Wir finden am häufigsten große polymorphe Zellen mit großen, meist runden, teils mehr ovalen, oft etwas eingebuchteten Kernen. Das Protoplasma dieser Zellen läßt ein feines Wabenwerk erkennen mit größeren und kleineren helleren Stellen, die wie Vakuolen aussehen, die Kerne erscheinen meist etwas hell, chromatinarm mit feinen, in den Knotenpunkten des Netzwerkes angeordneten Chromatinstreifen und Kernkörperchen. Ferner treten noch länglich gestreckte spindelige Zellen auf, deren Kerne auch mehr länglich geformt sind und sich im ganzen dunkler mit Hämatoxylin färben als die Kerne der mehr kubischen Zellen. Diese Zellformen erinnern in ihrem Bau noch an ihre Ausgangselemente, die Endothelien der Blutkapillaren. Außer diesen verschiedenen Tumorelementen fielen uns von Anfang an runde Zellen auf, die im ganzen kleiner waren als die eben beschriebenen, deren Protoplasma sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung mehr rötlich färbte und deren chromatinreiche Kerne polymorphe Formen — bald rund, bald oval, bald gelappt, bald nieren-, bald hantelförmig — aufwiesen. Diese Zellen gleichen morphologisch vollkommen den polymorphkernigen Leukozyten, sie liegen zum Teil in Nischen und Einbuchtungen der großen Mutterzellen, so daß es bei flüchtiger Untersuchung zuerst den Eindruck erweckt, als ob sie im Protoplasma der Stammzellen selbst gelegen wären. Die oben beschriebenen großen, hellen, polymorphen Zellen gleichen fast vollkommen den von Mollier⁴² beschriebenen Mutterzellen des Blutes, die er Hämogonien nennt (Fig. 3, Taf. II). Auch alle weiteren Elemente, die er bei der Blutbildung in der embryonalen Leber findet und als Hämoblasten 1 und Hämoblasten 2 bezeichnet, lassen sich im Tumor feststellen, nur daß die Hämoblasten 2 spärlicher anzutreffen sind. Nach der Ansicht Molliers gehen aus einer Umwandlung der Hämogonien nicht nur die Erythroblasten und Erythrozyten hervor, sondern auch die Leukozyten, und zwar in der Art, daß die Hämogonie imstande ist, ihr Protoplasma selbst durch Umwandlung in die spezifischen Bestandteile des Leukozytenprotoplasmas auszuarbeiten, andererseits auch dadurch, „daß die aus der Teilung der Stammzellen hervorgehende kleinere basophile Zelle diese besondere Ausgestaltung durchzuführen vermag“. Wir würden es in unserem Falle also mit einer Geschwulst zu tun haben, deren Elemente aus den verschiedenen Entwicklungsstadien der

leukoblastischen Reihe bestehen. Nehmen wir als wesentlichen Bestandteil es Tumors seine Ausgangselemente an, so würden wir ihn mit dem Namen Hämogonion oder Hämogoniosarkom bezeichnen können. Sehen wir dagegen die Endstadien der sich in ihm vollziehenden Entwicklung als das Wesentliche an, so würde für die Neubildung die schon in der Literatur von Kaufmann und Mac Callum gebrauchte Bezeichnung des Leukozytosarkoms in Betracht kommen. Die Hämogonie hat in unserem Tumor bei ihrer sich unter pathologischen Verhältnissen vollziehenden Weiterdifferenzierung, die ihr normalerweise zukommenden Eigentümlichkeiten, neben den leukoblastischen auch erythroblastische Elemente zu bilden, vollkommen abgestreift. Wir konnten nur äußerst spärlich Erythroblasten in den Präparaten finden und dabei nicht einmal mit Sicherheit feststellen, ob diese nicht durch das Blut in die Leber verschleppt worden sind.

Zur genaueren Beweisführung der leukoblastischen Eigenschaften unserer Tumorelemente waren wir natürlich genötigt, neben den gewöhnlichen Färbemethoden noch zu anderen technischen Hilfsmitteln zu greifen. So wurden in Anwendung gebracht die Ehrlichsche Triazidfärbung, die Giemsa- und May-Grünwaldsche Granulafärbung und an Gefrierschnitten des in Formol fixierten Materials die Oxydasereaktion nach W. H. Schultze⁵⁶. Bei der Oxydasereaktion wurde nach der von W. H. Schultze und S. Gräff²¹ ausführlich beschriebenen Weise verfahren und gleichzeitig zur Kontrolle in die Flüssigkeiten Schnitte aus Organen von einem Fall von myeloischer Leukämie getan.

An solchen in dieser Art und Weise behandelten Schnitten war schon makroskopisch eine deutliche Oxydasereaktion durch die Blaufärbung einzelner Partien der Präparate zu erkennen. Mikroskopisch sah man, außer an vereinzelten Stellen des zirrhotischen Bindegewebes, nur in den Geschwulstpartien reichlich auftretende Zellen mit sehr deutlichen blauschwarz gefärbten, meist zu Klumpen zusammengeballten Granula. Wenn auch bei weitem nicht alle Elemente der Neubildung diese Reaktion gaben, so ist das Auftreten in der Geschwulst doch derart in die Augen springend, daß man schon bei schwacher Vergrößerung auf den ersten Blick die die Reaktion gebenden Zellen als zu den Elementen der Geschwulst gehörig auffassen muß. Bei starker Vergrößerung finden wir Bilder, wie sie uns Fig. 4, Taf. II zeigt. Wir sehen in vielen der großen polymorphen Zellen, die wir oben beschrieben haben, blauschwarze Granulaanhäufungen im Protoplasma, meist immer etwas zentral in der Nähe des großen Kernes gelegen, während die Randpartien der Zelle frei von Granula sind. Dann finden wir weiter alle schon oben als leukozytenähnlich beschriebenen Zellen bis zum Rande vollgestopft mit blauschwarzen Granula, die meist in so großen Massen auftreten, daß sie häufig den polymorphen Kern vollkommen verdecken. Wir haben also im vorliegenden Falle im Gegensatz zu W. H. Schultze, der die Oxydasereaktion als differentialdiagnostisches Mittel zwischen Tumor und Entzündung empfiehlt, einen positiven Ausfall der Reaktion in Tumorzellen. Demgegenüber ist nun jedoch die Tatsache sehr auffallend, daß wir mit der Triazidfärbung nach Ehrlich und mit der Granula-

färbung nach Giemsa-Schridde und May-Grünwald nur ganz selten und nur in äußerst wenigen Tumorzellen eine Granulafärbung erzielen konnten.

Stellen wir die Befunde, die wir an dem von uns untersuchten Falle gewonnen haben, zusammen, so haben wir eine Leber vor uns, die

1. eine, wohl als die primäre Veränderung anzusehende ausgesprochene Laënnecsche Zirrhose aufweist, auf deren Boden
2. eine, nach Untergang der Leberzellbalken, pathologische Vergrößerung und Wucherung der Blutkapillarendothelien statthatte, die
3. zu einer malignen Neubildung führt, deren Elemente alle Übergänge von veränderten Gefäßendothelien bis zu reifen Leukozyten erkennen lassen. Eine Anzahl dieser Geschwulstelemente läßt
4. eine deutliche Oxydasereaktion erkennen, während die Granulafärbung mit Ehrlichs Triazid und die Giemsa- und May - Grünwaldsche Granulafärbung negativ ausfallen.

Verglichen mit den oben kurz angeführten Fällen von primären Endotheliomen der Leber dürfte der unserige die meiste Ähnlichkeit mit den von Fischer, Maria Hachfeld, Kothny, Löhlein, aber auch den schon 1904 von Marx beschriebenen Fällen haben, mit dem Unterschied, daß nur Kothny in seinem Falle eine typische Laënnecsche Zirrhose feststellen konnte, während Fischer und Löhlein besonders betonen, daß in ihrem Falle auch nicht die Spur einer Zirrhose zu erkennen war. Ich will hier nicht näher auf die Streitfrage eingehen, inwieweit die Zirrhose der Leber als ursächliches Moment für die Entstehung von primären Tumoren der Leber in Betracht kommt. Es dürfte aber wohl heute allgemein die Ansicht vorherrschen, daß bei gleichzeitigem Auftreten von Zirrhose und Tumor die Zirrhose die primäre Veränderung in der Leber ist.

Fischer nimmt in seinem Falle an, daß das Wachstum des Tumors „durch eine fortschreitende Umwandlung des Endothels der Blutkapillaren in Geschwulstzellen erfolgt“. Er fand, daß in Bezirken, die entfernt vom Tumor lagen, eine Umwandlung von Endothelzellen in Tumorelemente statthatte, daß also die Neubildung nicht aus sich heraus wuchs, sondern die normalen Endothelzellen sich fortschreitend in Geschwulstzellen umwandeln. Diese Beobachtung läßt ihn zu der Annahme kommen, „daß es sich im vorliegenden Falle um einen embryonalen Anlagefehler des ganzen Kapillarendothels der Leber gehandelt hat“.

Löhlein glaubt bei einem ähnlichen Falle, bei dem ihm der ausgedehnte „regeneratorische Umbau des Lebergewebes“ ganz besonders auffiel, zu dem Schlusse berechtigt zu sein, „daß die primäre Veränderung in einem ausgedehnten Untergang des ursprünglichen Parenchyms zu suchen ist, die Veränderungen am Blutgefäßbindegewebsapparat demnach sekundär sind“.

Auch Kothny konnte in seinem Falle eine „direkte fortschreitende Umwandlung von präexistenten normalen Kupfferschen Sternzellen in Tumorzellen“, wie sie Fischer beschreibt, nicht finden.

Ebensowenig konnte ich in dem von mir untersuchten Falle eine derartige,

von Fischer beschriebene, fortschreitende Umwandlung von Gefäßendothelien in Geschwulstelemente beobachten. Aber auch die Beobachtung von Kothny habe ich nicht machen können, daß die Kapillarendothelien zwischen noch regulären Leberzellbalken und gut ausgebildeten Blutkapillaren bereits verändert, größer und mit besonders dunkel gefärbten Kernen erschienen wären.

In unserem Falle trat erst eine erkennbare Umwandlung der Gefäßendothelien ein, als die Gefäßkapillaren bereits stark erweitert und die dazwischen liegenden Leberzellbalken bereits zugrunde gegangen waren. Es würde unser Befund mehr für die von Löhlein vertretene Ansicht sprechen, daß ein primärer Untergang von Leberzellen stattgefunden hat und die Veränderungen am Blutgefäßapparat erst sekundärer Natur sind. Eine Weiterverbreitung des Tumors konnte ich durch das bereits oben beschriebene infiltrierende Wachstum, das Einbrechen in größere Gefäßstämme und die Bildung von Geschwulstembolien in die kleineren Pfortaderäste feststellen. Jedoch ist es mir nicht möglich, mit Sicherheit nachzuweisen, daß die Veränderung an den größeren Blutgefäßen durch einen Einbruch des Tumors in diese hervorgerufen worden ist. Man muß vielmehr auch mit der Möglichkeit rechnen, daß die Veränderung an den großen Gefäßstämmen das Primäre ist und die Geschwulst demnach von den Zellelementen der großen Blutgefäßstämme ihren Ausgang genommen hat.

Wie wir weiter gesehen haben, setzt sich der Tumor aus Elementen zusammen, die mit den Leukozyten und deren Vorstufen identisch sind.

Ich möchte hier von vornherein gleich dem Einwand entgegenreten, daß es sich einmal bei den Leukozyten im Tumor um solche handeln könnte, die durch Nekrosen oder entzündliche Prozesse in der Leber oder im Tumor aus dem Blut angelockt seien, oder daß es sich bei den durch Embolien in den kleinen Pfortaderästen entstandenen Tumorknoten um Geschwulstthromben mit Leukozyten handeln könnte. Zunächst habe ich in der ganzen Leber, außer den im Innern der Tumorknoten zerfallenden roten Blutkörperchen, keinerlei Nekrosen oder entzündliche Prozesse feststellen können; außerdem liegen die reifen Leukozyten nicht um oder in diesen Herden, sondern zwischen den übrigen, völlig intakten und lebenskräftigen Tumorzellen, an denen sich nirgends auch nur die Spur eines Zerfalles feststellen läßt, überall verteilt, ohne daß eine bestimmte Prädispositionsstelle oder Anhäufung der Leukozyten zu erkennen ist. Das normale Lebergewebe ist im Gegensatz zu dem Tumorgewebe fast frei von Leukozyten. Bei den Geschwulstthromben der kleinen Pfortaderäste würden aber alle anderen Bestandteile eines Thrombus fehlen; es sind weder Fibrin noch Blutplättchen in ihnen festzustellen. Daß sich aber neben den embolisch verschleppten übrigen Tumorzellen nur die Leukozyten aus dem Blut im Thrombus abgelagert haben sollten, erscheint beim Fehlen aller anderen Entzündungserscheinungen an jenen Stellen unwahrscheinlich. Es handelt sich im vorliegenden Falle zweifellos um Leukozyten, die als Elemente des Tumors angesprochen werden müssen und in der Leber neu entstanden sind. Es erscheint mir dies auch um so wahrscheinlicher, als ja

unter den Tumorelementen deutlich alle Übergangsformen zu erkennen sind. Es würde dies, wie schon hervorgehoben, ein neuer einwandfreier Beweis dafür sein, daß auch im extrauterinen Leben unter pathologischen Verhältnissen eine Hämopoëse der Leber statthaben kann, und zwar haben sich in unserem Falle, wie schon oben erwähnt, die Mutterzellen des hämoblastischen Tumors, die, wie aus den Untersuchungen hervorgeht, dem myeloischen Gewebe zugehören, also nicht die Kupfferschen Sternzellen sein können, nur nach einer Richtung hin differenziert und eine ausschließlich leukoblastische Tätigkeit angenommen, während ihre Fähigkeit, erythroblastisches Gewebe zu bilden, fast vollkommen geschwunden ist. Nur bei sehr genauer Durchsichtung der mikroskopischen Präparate konnten wir, wie schon erwähnt, äußerst spärliche kernhaltige Erythrozyten feststellen, während wir den Knochenmarksriesenzellen ähnliche Gebilde überhaupt nicht finden konnten, woraus sich wohl auch der vollkommene Mangel von Blutplättchen im Tumor erklären läßt.

Ein weiterer Einwand würde der sein, daß die Ausgangselemente des Tumors aus einem anderen myeloischen Gewebe des Körpers, z. B. des Knochenmarks, in die Leber eingeschleppt seien, daß es sich also um einen metastatischen Prozeß handeln würde.

Die deutliche Veränderung der Blutkapillarendothelien und ihre Umwandlung in Myeloblasten und myelozytenähnliche Elemente und die Feststellung aller Übergangsformen bis zu reifen Leukozyten lassen die Annahme, daß es sich im vorliegenden Falle um eine autochthon entstandene Umwandlung handelt, als einzige berechnigte erscheinen.

Dagegen, daß es sich um metastatisch verschleppte myeloische Zellen handelt, spricht auch noch der Umstand, daß am Knochenmark mikroskopisch keine Hyperplasie festzustellen ist, ja, daß die Leukozyten gegenüber dem normalen Knochenmark vielleicht eher etwas zu spärlich vorhanden sind.

Askanazy³, der bei verschiedenen Fällen von Krebsanämie Blutzellneubildung in der Leber beobachtet hat, konnte bezüglich der Stammzellen dieser Blutelemente keine Anhaltspunkte dafür finden, daß die Kapillarendothelien als Matrix der Blutneubildung anzusehen seien. Er glaubt daher, daß „aus dem pathologisch eingeeengten Markareal aufgeschwemmte Blutbildungszellen sich in der Leber ansiedeln und dem Bedürfnis gehorchend wuchern, wie bei anderen Regenerationen und kompensatorischen Hypertrophien. Die endohepatische Hämatogenese wäre also das Produkt nicht neoplastischer metastasierter Zellelemente“.

Schridde tritt dieser Ansicht entgegen und sieht die Gefäßendothelien als Quelle der neugebildeten Blutzellen an, ebenso glaubt M. B. Schmidt, daß die Blutzellenneubildung von den Gefäßendothelien ausgeht. Er stützt die Ansicht damit, daß die Kapillarendothelien in das Lumen vorspringen und manchmal zwei Kerne enthalten.

Unser Fall würde demnach dazu beitragen, die Ansicht Schriddes und

M. B. Schmidts sicherer zu stellen, daß tatsächlich von den Kapillarendothelien ausgehend eine Neubildung von Blutzellen in der Leber stattfinden kann. Als Beweis dafür, daß es sich im vorliegenden Falle wirklich um myeloische Zellen handelt, haben wir den oben beschriebenen positiven Ausfall der Oxydasereaktion. Andererseits haben wir aber auch festgestellt, daß sich mit der Triazidfärbung nach Ehrlich, der Giemsa- und May-Grünwaldschen Granulafärbung in unseren Tumorzellen so gut wie keine granulären Elemente nachweisen lassen. Daß unter pathologischen Verhältnissen polymorphkernige Zellen des Blutes mit sehr geringer oder fehlender Granulation auftreten können, haben schon Ehrlich, Türk und andere festgestellt. In welcher Weise ist aber der positive Ausfall der Oxydasereaktion gegenüber dem negativen aller anderen Granulafärbungen zu erklären? Schultze sagt bezüglich der speziellen Lokalisation des Oxydaseferments, „daß es in seinem Vorkommen an die Granula der Zelle gebunden ist“. Er behauptet weiter: „Da nach Zerstörung der Oxydase die Granula morphologisch noch gut erhalten sind, kann die ganze Masse der Granula und Ferment nicht identisch sein, das Ferment ist nur an die Granula gebunden.“ Dieser Behauptung kann ich mich aber nach dem Befund bei dem vorliegenden Falle nicht anschließen. Ich bin wohl der Ansicht, daß das Oxydaseferment an Granula, aber an bestimmte, nämlich nicht an die neutrophilen, spezifischen Granula der Zelle gebunden ist. Wir müssen vielmehr annehmen, daß die durch die Oxydasereaktion sichtbar zu machenden Granula keineswegs mit den sich nach den anderen Methoden färbenden Granula identisch sind. Wenn also Schultze nach Zerstörung des Oxydasefermentes noch morphologisch mit anderen Methoden Granula nachweisen konnte, so sind diese wohl kaum als die Träger des Fermentes aufzufassen, da sich die Oxydasegränula ja, wie wir aus unseren Untersuchungen feststellen konnten, selbst bei noch erhaltenem Ferment, mit anderen Methoden, außer der Oxydasereaktion, nicht nachweisen lassen. Es müßten also als Träger des Oxydasefermentes besonders differenzierte, nur mit der Oxydasereaktion nachzuweisende Granula angesehen werden.

Für diese Ansicht spricht auch ein Befund, den Glaus²⁰ gelegentlich einer Untersuchung von multiplem Myelozytom erheben konnte, wenn er ihn auch auf andere Weise zu erklären sucht. Glaus konnte einwandfrei, sowohl mit der Triazidfärbung nach Ehrlich, als mit der Giemsa-Färbung nach Schridde und der May-Grünwaldschen Färbung nach Zieler in seinem Falle Granula feststellen. Schon bei der gewöhnlichen Hämalalaun-Eosinfärbung traten in seinem Falle „so einwandfreie Ehrlichsche Granula zutage, daß über die Zugehörigkeit der Zellen zur myeloischen Reihe eigentlich kein Zweifel mehr bestehen kann“.

Dagegen trat bei der Oxydasereaktion nach Schultzes und Locles Methode, obgleich sie mehrmals gemacht und an Test-Präparaten kontrolliert wurde, stets ein negatives Resultat hervor. Wir würden es hier, umgekehrt wie in unserem Falle, mit pathologischen Granulozyten zu tun haben, bei denen wohl die Oxydasegränula nicht zur Ausbildung gelangt, dagegen die in unserem Falle fehlenden

Granula in gehöriger Menge vorhanden waren. Die Anaplasie führt eben hier, wie auch sonst dazu, daß gewisse Struktureigentümlichkeiten der Zellen abgestreift werden, während andere Strukturbesonderheiten sich erhalten.

Zusammenfassung.

1. Ein makroskopisch als primäres hämangioblastisches Sarkom der Leber erscheinender Tumor in zirrhotischer Leber erwies sich mikroskopisch als blutzellenbildend.

2. Die Geschwulst erzeugte aus primitivstem zusammenhängenden zytogenen Gewebe nach Art der ersten embryonalen Blutbildung in der Leber frei werdende Geschwulstzellen mit zunehmender Differenzierung im Sinne der Entwicklung myelozytärer Elemente bis zu scheinbar fertigen polymorphkernigen Leukozyten.

3. Der Beweis für die leukozytoblastische Tätigkeit des Tumors ist abgesehen von lückenlosen Übergangsbildern in dem Vorhandensein der Oxydasereaktion der unreifen und reifen Geschwulstzellen zu sehen.

4. Sowohl die Vorstufen der leukozytären Endformen, wie die morphologisch scheinbar fertigen Leukozyten entbehren hingegen in der Geschwulst der spezifischen Granula.

5. Es handelt sich mithin um eine eigentümliche Anaplasie der durch den Tumor erzeugten Leukozyten.

Literatur.

1. Arnold, Zwei Fälle von primärem Angiosarkom der Leber. Zieglers Beitr. 1890. — 2. Aschoff, Münch. Med. Wschr. 1906. — 3. Askanazy, Über die physiol. u. pathol. Blutregeneration in der Leber. Virch. Arch. Bd. 205, 1911. — 4. Benecke, Zur Genese der Leberangiome. Virch. Arch. Bd. 119, 1890. — 5. Block, Über ein primäres melanotisches Endotheliom der Leber. Arch. d. Heilkd. Bd. 16, 1875. — 6. Brömann, Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. — 7. Borst, Arbeiten aus d. Pathol. Inst. Würzburg, 3. Folge. — 8. Bramwell und Leith, Enormous primary Sarcoma of the liver (Edinburgh Medical Journ. Bd. 42, 1896). — 9. De Haan, Prim. Angiosarcoma alveolare multiplex der Leber. Zieglers Beitr. Bd. 34, 1903. — 10. Delépine, A case of primary melanotic sarcoma of the liver. Transl. of the Path. Soc. London, vol. 42, 1891. — 11. De Vecchi Guerrini, Due casi di sarcoma primitivo del fegato (Riforma medica, Anno XVII/1901. — 12. Dionisi, Sui sarcomi primitivi del fegato. Il Policlinico, Roma 1900. — 13. Düring, Die Oxydasereaktion der Ganglienzellen des zentralen Nervensystems. Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 18, 1916. — 14. D'Urso, Endothelioma primario del fegato. Atti della R. acc. med.-chir. di Napoli anno 4, 1896. — 15. Eggel, Über das primäre Karzinom der Leber. Inaug.-Diss. Jena 1901. — 16. Fabian, C., Über Leukämie, besonders ihre großzellige lymphatische Form. Ztbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19, 1908. — 17. Derselbe, Über lymphat. u. myeloische Chloroleukämie. Zieglers Beitr. Bd. 43, 1908. — 18. Fischer, B., Über ein primäres Angioendotheliom der Leber. Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 12, 1913. — 19. Froboese, Ein neuer Fall von multiplem Myelom (Erythroblastom) usw. Virch. Arch. Bd. 222, 1916. — 20. Glaus, Über multiples Myelozytom mit eigenartigen, zum Teil kristallähnlichen Einlagerungen usw. Virch. Arch. Bd. 223, 1917. — 21. Gräff, Die Naphtholblau-Oxydasereaktion der Gewebszellen. Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 11, 1912. — 22. Hackfeld, Maria, Primärer Leberkrebs nach zirrhotischer Schrumpfung usw. Primär. malignes Endotheliom der Leber usw. Inaug.-Diss. Halle 1914. — 23. Hedrén, Hygiea 1913. Ref. D. med. Wschr. 1913. — 24. Herxheimer, Über das primäre Leberkarzinom. Ztbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 17, 1906. — 25. Hoffmann, Über das Myelom, mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zieglers Beitr. Bd. 35. — 26. Jores, Ein Fall von sarkoma-

tösem Angiom der Milz und der Leber. Ztbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19, 1908. — 27. *Israel*, Operation eines primären Lebersarkoms. D. med. Wschr. 1894. — 28. *Kahlden*, Über ein primäres Sarkom der Leber. Zieglers Beitr. 1897. — 29. *Kaufmann*, Spezielle pathol. Anatomie. 6. Aufl., Berlin 1911. — 30. *Kiyono*, Vitale Karminspeicherung. Gustav Fischer, Jena 1914. — 31. *Königer*, Beiträge zur Kenntnis der primären malignen Tumoren der Leber und der Leberpforte usw. Inaug.-Diss. München 1907. — 32. *Kothny*, Über ein Hämangio-endotheliom in zirrhotischer Leber. Frankf. Zschr. f. Pathol. Bd. 10, 1912. — 33. *Löhlein*, Über eine eigentümliche Lebererkrankung. Verhdl. d. D. Pathol. Ges. Bd. 6, Leipzig 1909. — 34. *Loele*, Über den farchemischen Nachweis einiger oxydierender Substanzen des Körpers. Münch. med. Wschr. Nr. 46, 1910. — 35. *Ludwig*, Sarkom der Leber mit beiderseitiger diffuser Nierensarkomatose bei einem Hahn. Ztschr. f. Krebsforschung Bd. 13, 1913. — 36. *Mac-Callum*, Journ. of Exp. Med. Bd. 6, 1901. — 37. *Maffucci*, Nota prevent. per cancro prim. del fegato Movimento med.-chir. Anno 13, 1881. — 38. *Maresch*, Über ein plasmazelluläres Lymphgranulom. Verhdl. d. D. Pathol. Ges. Bd. 13, 1909. — 39. *Marx*, Primäres Sarkom d. Leber. Ztbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 15, 1904. — Derselbe, Primärer Tumor der Leber. Zieglers Beitr. Bd. 36. — 40. *Mc. Kee*, A case of Endothelioma of the liver. (Transactions Royal Acad. Med. Ireland 1889. — 41. *Meyer*, E. und *Heinecke*, Über Blutbildung in Milz und Leber bei schweren Anämien. Verhdl. d. D. Pathol. Ges. 1905. — 42. *Mollier*, Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 74, 1909. — 43. *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912. — 44. *Pepere*, Ricerche istogen. degli epith. ed endotheliomi primarii del fegato. Il policlinico suppl. 7, 1900. — 45. *Peyser*, Ein Fall von Angiosarkom der Leber und des Magens. Diss. München 1893. — 46. *Pilliet*, Hématopoiesie dans les angiomes du foie. La progrès medical 29, 1891. — 47. *Pfannenstiel* und *Sjövall*, Ein Fall von Morbus Banti, begleitet von primärem Leberkrebs. Nordiskt Medicinskt Archiv 1909. — 48. *Ravenna*, Sui cosiddetti tumori endotheliali. Memoria seconda-Gli. Emoangio-endotheliomi del fegato. Arch. per le scienze med. vol. 29, 1905. — 49. *Ribbert*, Geschwulstlehre. Bonn 1904. — 50. *Roman*, Zur Kenntnis der primären Tumoren des Knochenmarks. Zieglers Beitr. Bd. 52, 1912. — 51. *Saltykow*, Über den Krebs der großen Gallengänge und die primären bösartigen Geschwülste der Leber. Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1914, Nr. 13. — 52. *Schilling*, V., Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupfferschen Sternzellen, besonders der menschlichen Leber. Virch. Arch. Bd. 196, 1909. — 53. *Schmidt*, M. B., Über Blutzellenbildung in Leber und Milz, unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zieglers Beitr. Bd. 11, 1892. — 54. *Schridde*, Über extravaskuläre Blutbildung bei angeborener Lymphozytämie und kongenitaler Syphilis. Verh. d. D. Pathol. Ges. 1905. — 55. *Schultze*, W. H., Die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie. Beitr. z. pathol. Anatomie u. allg. Pathol. Bd. 45, 1909. — 56. Derselbe, Weitere Mitteil. über Oxydasereaktionen an Gewebsschnitten. Münch. med. Wschr. Nr. 42, 1910. — 57. Derselbe, Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Wschr. Nr. 4, 1909. — 58. *Steinhäus*, Pathol.-anat. Kasuistik usw. d. Sarcoma magnifusocellulare multiplex hepatis cum cellulis gigantus. Ztbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1900. — 59. *Sternberg*, Die Pathologie der weißen Blutkörperchen. In *Krehl* und *Marchand*. Handb. d. allg. Pathol. Bd. 2, Abt. 1. — 60. *Stromeyer*, Ein eigenartiger Fall von primärem Leberparenchymkarzinom. Ztbl. f. Allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 23, 1912. — 61. *Veeder* und *Austin*, Multiple congenital Hemangio-Endotheliomas of the liver. Amer. Journ. of the Med. Sciences Bd. 143, 1912. — 62. *Windrath*, Über Sarkombildung der Leber. Inaug.-Diss. Freiburg 1885. — 63. *Wyssokowitsch*, Verhdl. d. Kiewer Ärzte-Ges. Bd. 5.

Erklärung der Tafel II.

- Abbildung 1: Makroskopisches Bild eines in Formol fixierten Stückes der Leber.
 Abbildung 2: Anfangsstadium der Geschwulstbildung mit erweiterten Bluträumen, atrophierten Leberzellbalken und zum Teil schon in Wucherung und Umwandlung befindlichen Kapillarendothelien.
 a) Leukozyten,
 b) Reste von Leberzellen,
 c) umgewandelte, sich zum Teil loslösende Gefäßendothel-Zellen.
 Abbildung 3: Starke Vergrößerung der Tumorelemente bei Haematoxylin-Eosinfärbung.
 Abbildung 4: Oxydasereaktion in den Elementen des Tumorgewebes.

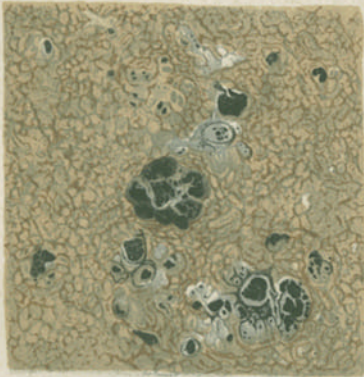


Fig. 1.

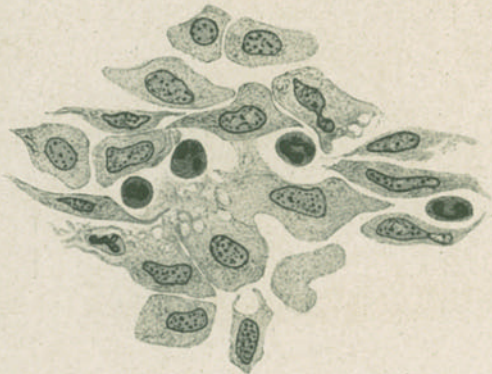


Fig. 3.

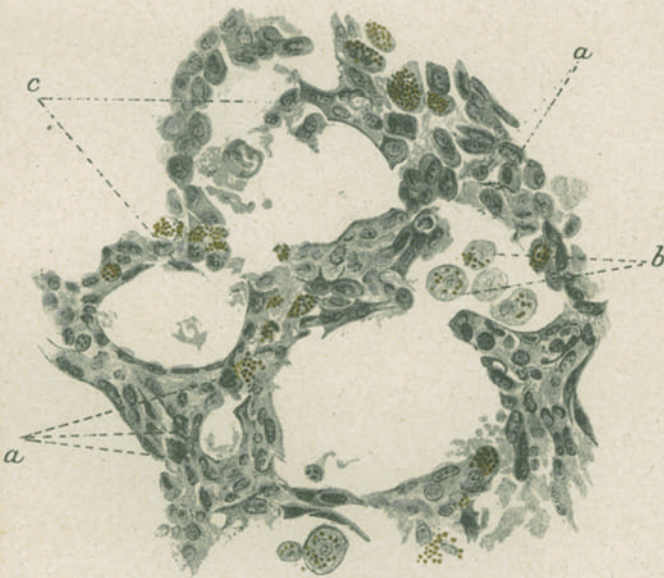


Fig. 2.

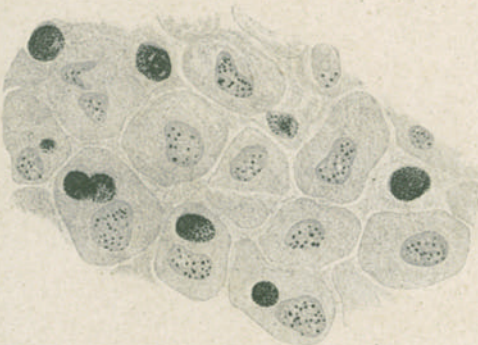


Fig. 4.