

(Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Karlsruhe i. B.  
[Vorstand: Professor Dr. v. Gierke].)

## **Über primäre epitheliale Lebergeschwülste, mit besonderer Berücksichtigung der Lebercarcinome und ihrer Metastasenbildungen im Knochensystem.**

Von

**Dr. med. Erich Bersch,**  
ehemaliger I. Assistent am Pathologischen Institut.

(Eingegangen 26. Januar 1924.)

Ein wie lebhaftes Interesse den primären Geschwulstbildungen der Leber seit der epochemachenden Mitteilung *Virchows*, daß in der Leber neben der überragenden Mehrzahl metastatischer Geschwülste sich, wenn immerhin nur selten, auch primäre epitheliale Tumoren entwickeln können, seitens der Pathologen entgegengebracht wird, beweist zur Genüge die reichliche Literatur, die dieser Frage in den vergangenen Jahrzehnten gewidmet ist. Trotzdem liegt aber eine restlose Klärung der vielen Fragen, welche diese primären Lebertumoren bezüglich ihrer Entstehung und der Art ihres Wachstums aufwerfen, bisher noch nicht vor. Um so mehr scheint daher ein weiterer Beitrag zu diesem auch für die Pathologie der Geschwülste überhaupt so wichtigen Thema gerechtfertigt. Wenn ich es mir auch von vornherein versagen mußte, zu allen strittigen Punkten dieses Kapitels eingehend Stellung zu nehmen, so bieten doch die unten beschriebenen 9 Fälle von primären Lebergeschwülsten so viele Besonderheiten, daß sich ihre Bearbeitung wohl verlohnte. Die Fälle entstammen sämtlich dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses in Karlsruhe und kamen im Laufe des vergangenen Jahrzehntes hier zur Autopsie.

Für die freundliche Überlassung dieser Fälle, sowie auch für die mir während der Bearbeitung derselben gegebenen Anregungen, sage ich meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Professor Dr. von *Gierke* meinen ganz ergebensten Dank.

In den einleitenden Worten zu seiner Abhandlung „Drei Fälle von primärem Lebercarcinom“ meint *Löhlein*, daß über die Bedingungen für das Entstehen primärer Leberkrebse — solange die experimentelle Geschwulstforschung nicht glücklicher sei, als bisher — nur möglichst

genaue und eingehende histologische Untersuchungen zahlreicher Einzelfälle Klarheit zu schaffen imstande seien. Es scheint, daß diese Behauptung *Löhleins* auch heute noch zu Recht besteht. Solange man aber an das histologisch-morphologische Bild allein gebunden ist, welches einen pathologischen Vorgang doch gewissermaßen nur in der Momentaufnahme, in einem Augenblickszustand wiedergibt, wird diese Methode — falls nicht besonders günstige Umstände eintreten — nicht zu einer restlosen Aufklärung der Entstehung und der Art des Wachstums der Tumoren führen können. Es bedeutete daher wohl einen Schritt vorwärts in der Forschungsmethode, als *Schwalbe* darauf hinwies, neben der rein morphologischen auch die funktionelle Struktur der Geschwulstzellen bei der histologischen Untersuchung zu beachten. Diesen Hinweis *Schwalbes* verdanken wir einem zufälligen Befund, den dieser Forscher bei der Vorbereitung eines histologischen Kurses in Heidelberg im Jahre 1901 erhob. *Schwalbe* fand damals eine starke Pigmentablagerung in einer von metastatischen Krebsknoten durchsetzten Leber. Aber nicht allein im Lebergewebe selbst, sondern auch in den Tumormetastasen war dieses Pigment vorhanden, und zwar lag es hier deutlich in den Tumorzellen abgelagert. Durch die Beobachtung dieses Phänomens angeregt, untersuchte *Schwalbe* eine größere Anzahl sowohl primärer wie auch metastatischer Lebercarcinome, und konnte häufiger in den Zellen der Tumoren ein Pigment nachweisen, das sich durch eine positive Berlinerblaureaktion als eisenhaltiges Pigment erwies. Das Pigment war in verschiedener Weise, sowohl im Protoplasma wie auch in den Kernen der Krebszellen verteilt. Außerdem war es auch in dem Stroma der Geschwülste anzutreffen. Diesen Befund konnte *Schwalbe* sowohl an Lebercarcinomen primärer wie sekundär-metastatischer Natur feststellen. Er legte sich nun auf Grund seiner Beobachtungen die außerordentlich wichtige Frage vor, ob dieses Eisen in den Carcinomzellen in der Form, in welcher es histochemisch nachzuweisen war, nur abgelagert, oder aber ob es nicht vielleicht aus einfacheren Verbindungen dort erst gebildet wurde, wobei zunächst unerörtert bleiben sollte, ob dieses Eisen Hämosiderin oder eine andere Eisenverbindung darstellte, und kommt zu dem Schluß, daß das Eisen wahrscheinlich in Lösung in die Carcinomzellen eingeführt und dann dort verarbeitet wurde. Er nimmt also eine Funktion der Tumorzellen selbst an, wobei er das Vorhandensein von eisenhaltigem Pigment in den Zellen eines primären Lebercarcinoms darin seine Erklärung finden läßt, daß diese Tumorzellen einen Teil der Eigenschaften der Zellen, von denen sie abstammen, nämlich der Leberzellen, sich bewahrt haben. Bezüglich des Eisenpigmentgehaltes in den Zellen metastatischer Lebergeschwülste kommt der Autor zu dem interessanten Schluß, daß die Eigenschaften von Carcinomzellen in physiologischer Hinsicht von dem Ort und dem Sitz

der Metastasen beeinflußt werden könnten, und somit in der Leber die eisenspeichernden Funktionen der Leberzellen sich den Tumorzellen auch bei der Metastase einer extrahepatischen Geschwulst mitteilen könnten. Ist durch diese Auffassung auch die Wertigkeit des Eisensbefundes in den Zellen eines primären Lebertumors als histochemisches Beweismittel für seine primäre Natur zur Bedeutungslosigkeit herabgesunken, und könnte nur noch der Eisengehalt einer extrahepatischen Metastase eines solchen Tumors einen gewissen Wert beibehalten, so bleibt doch die allgemeine Bedeutung dieses Hinweises *Schwalbes* bestehen, neben den rein morphologischen auch die funktionellen Eigenschaften einer Geschwulst zu beachten, d. h. mit anderen Worten neben der Histomorphologie auch die Histochemie bei der Erforschung der Geschwülste ein Wort mitsprechen zu lassen. So finden sich denn auch in den meisten Abhandlungen über primäre Lebertumoren aus der jüngeren Zeit stets Angaben über die histochemischen Eigenschaften der Geschwulstzellen, wobei neben Eisen insbesondere auch auf Glykogen und Fettspeicherung, am meisten aber auf Gallebildung der Tumorzellen geachtet wurde.

Auch die von mir bearbeiteten Fälle von primären Lebergeschwülsten wurden eingehend nach dieser Richtung hin geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß die Ergebnisse dieser histochemischen Untersuchungsmethode, welche das Ziel hat, durch Vornahme chemischer Reaktionen am Schnitt, Aufklärung über die Stoffwechselvorgänge in der einzelnen Zelle zu schaffen, doch recht gering sind. Es ist dies wohl zum Teil mit darauf zurückzuführen, daß die die Zellen befallende Anaplasie in erster Linie die Stoffwechselvorgänge in den Zellen schädigt, wodurch dieser histochemischen Untersuchungsmethode bedeutende Schwierigkeiten in den Weg gelegt werden und ihre schließlich relativ geringen Ergebnisse bedingt sind. In den unten beschriebenen 9 Fällen von primären Lebergeschwülsten konnte nur einmal Galle, einmal Cholesterin und einmal Glykogen in dem Tumor gefunden werden, häufiger dagegen waren Eisen und Fett vorhanden. Trotzdem aber waren diese an und für sich schon spärlichen histochemischen Befunde nicht imstande, wesentliche Aufklärung über den physiologisch-chemischen Ablauf des Stoffwechsels in den Zellen der Tumoren zutage zu fördern, da es sich wohl meistens nur um degenerativ in den Zellen entstandene, nicht aber um wirklich spezifisch funktionell gebildete chemische Körper gehandelt haben dürfte.

Wie sich der Ablauf bzw. das Fortschreiten der Entdifferenzierungsvorgänge in den Zellen der Lebergeschwülste auf Grund unserer Untersuchungen zu denken ist, mag folgendes Schema erläutern, das zunächst nur auf die echten hepatocellulären Tumoren Anwendung finden kann.

*Gang der Entdifferenzierung:*

*A. Chemische Entdifferenzierung.*

Es schwindet zunächst die Galleproduktion, dann die Pigmentbildung oder die Glykogenbildung oder der Fettstoffwechsel, Eisenstoffwechsel, Eiweißstoffwechsel.

*B. Morphologische Entdifferenzierung.*

Erkennbar durch: 1. atypische Veränderungen am Zellkern; 2. atypische Veränderung am Zellprotoplasma.

*C. Organisatorische Entdifferenzierung.*

Es schwinden nacheinander: 1. der Läppchenbau; 2. die Bälkchenstruktur; 3. das Capillarendothel der Leber.

Aus diesem Schema geht hervor, daß die Anaplasie bzw. die Entdifferenzierung zunächst den Chemismus der Leberzellen erschüttert, was für uns durch die verschiedenen mikrochemischen Methoden erkennbar wird. Jedoch verraten uns dieselben wohl nur einen geringen Bruchteil der chemischen Abarten. Auch kann die Entdifferenzierung, was die einzelnen chemischen Leistungen an sich angeht, in verschiedener Reihenfolge eintreten. Allen voran scheint aber doch die höchstdifferenzierte Funktion, nämlich die Gallesekretionsfähigkeit der Leberzellen geschädigt oder aufgehoben zu werden. Dem gleichzustellen ist wohl auch die sonstige Pigmentbildung, die ebenfalls bei schon geringer Anaplasie meist vermißt wird. Wenigstens waren die Tumoren so gut wie stets farblos. Dagegen werden offenbar Fett-, Glykogen- und Eisenstoffwechsel zunächst von den anaplastischen Vorgängen noch weniger berührt, wenigstens waren diese chemischen Körper häufiger in den Geschwulstzellen noch anzutreffen. Freilich scheint es sich hierbei meistens wohl auch weniger um einen spezifisch speichernden Vorgang, als vielmehr um eine Ablagerung dieser chemischen Körper in den Geschwulstzellen zu handeln, die von zirkulatorischen und metabolischen Schädigungen abhängig zu machen sind. Über die eiweißchemischen Vorgänge in den Tumorzellen, sowie über ihre sonstigen biochemischen Fähigkeiten konnten erst recht keine Aufschlüsse erhalten werden, da hierfür der histologischen Forschungsmethode ein ausreichendes mikroskopisches Äquivalent nicht zur Verfügung steht. Leichter histologisch faßbar sind die beiden nächsten Staffeln des Entdifferenzierungsweges, nämlich die morphologischen und schließlich die organisatorischen Auswirkungen der Anaplasie. Und dabei zeigt es sich nun, daß zunächst die Struktur der einzelnen Zelle, und hier wieder zuerst die Zellkerne einer Umwandlung unterworfen werden. Die Kerne werden größer, polymorph, in ihrem Färbungsvermögen macht sich eine starke Mannigfaltigkeit bemerkbar. In zweiter Linie greifen diese Erscheinungen auch auf das Protoplasma über, das seinen für die Leberzellen so charakteristischen bräunlichroten Farbenton verliert und seine feine Körnelung einbüßt.

Immer aber noch hatte die Anaplasie auch bei so ausgedehnten Zellveränderungen bisher noch nicht die Macht, auch organisatorische Umstürze, d. h. Veränderungen im Gefüge der Zellen untereinander hervorzurufen. Treten erst diese ein, so fällt zunächst die typische Läppchenstruktur der Leberzellen, dann auch schließlich ihre trabeculäre Anordnung, während die Capillaren bis zuletzt das Feld behaupten und noch als letzte Charakteristica des Leberbaues auch bei völliger Anaplasie der Tumorzellen Zeugnis für ihre Herkunft aus den Leberzellen ablegen.

Es ist klar, daß die Anaplasie eines Tumors um so geringer ist, je mehr er nur die unter dem Abschnitt A. aufgeführten Entdifferenzierungsmerkmale aufweist, und daß dieselbe in der Gruppe 3 des Abschnittes C ihr Höchstmaß erreicht hat. Auch wird die hepatocelluläre Abkunft eines Tumors um so leichter zu erschließen sein, je mehr er sich der Gruppe 1 des Abschnittes A nähert.

Über das Vorhandensein von Galle in den primären Lebergeschwülsten bzw. über die diagnostische Bedeutung dieses Befundes möchte ich an Hand der in der Literatur festgelegten Befunde einige Erörterungen anstellen, bevor ich zur Beschreibung meiner Fälle selbst übergehe. Es finden sich in der Literatur zahlreiche Mitteilungen darüber, daß in den primären Geschwülsten der Leber Galleproduktion beobachtet wurde, und zwar sowohl in den Formen, die ihrer Struktur nach von den Leberzellen abzuleiten sind, wie auch in den cholangiocellulären Geschwülsten der Leber. Auch über Galleproduktion in den Metastasen solcher Geschwülste, meistens in solchen der Lungen, aber auch des Knochensystems wird berichtet. Nirgends aber fügen die Beobachter hinzu, daß von ihnen etwa der einwandfreie Nachweis der chemischen Übereinstimmung der in den Tumorzellen oder Schläuchen beobachteten Pigmentkörnchen oder gar Tropfenbildungen mit echter Galle versucht wurde oder gar erbracht werden konnte. Eine Ausnahme macht der von *M. B. Schmidt* geschilderte Fall von *Bock*, welcher weiter unten noch eingehendere Erwähnung finden soll. In seiner klassischen Abhandlung „Über Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen“ beschreibt *M. B. Schmidt* einen Fall von Carcinom der Leber mit Cirrhose, bei welchem die „frische Untersuchung der Geschwulstmetastase im Sternum eine Gruppe von Zellen zeigte, welche in ihrer Größe, Form und Aneinanderlagerung denen der normalen Leberzellbalken vollkommen glichen und einen mit Seitenästchen versehenen Streifen ausgesprochen gelbgrüner, gallig gefärbter Substanz einschlossen, der zwischen ihnen verlief. Das Bild unterschied sich in nichts von den bekannten Ausgüssen der Gallecapillaren in der Leber bei Gallestauung“. An einer anderen Stelle dieser Abhandlung schreibt *M. B. Schmidt*: „Die zu dem erstgenannten Typus, dem des

Adenocarcinoms gehörigen Leberkrebs sind nicht selten mit der Fähigkeit der Gallebildung begabt. Da dieselbe nur mikroskopisch durch das Auftreten der galligen Färbung nachgewiesen ist, so *fehlt* allerdings die Entscheidung darüber, wie weit die chemische Übereinstimmung dieses Sekretes mit der normalen Galle geht.“ ‘Gallebildung in den Zellen primärer Lebergeschwülste wird ferner auch von *Rindfleisch*, *Kelsch* und *Kiener*, *S. van Heukelom*, *Naunyn*, *Hansemann* und anderen erwähnt. *M. B. Schmidt* stellt sogar schon im Hinblick auf das makroskopische Aussehen der Adenome, die alle Farbennuancen besitzen könnten, auch in Fällen, wo kein Ikterus bestehe, die Gallebildung als einen häufigen Vorgang hin. Interessant ist ferner noch die Angabe *M. B. Schmidts*, daß eine chemische Untersuchung auf Gallefarbstoff bei einem sarkomartigen, Biliverdin enthaltenden Tumor der Chorioidea von *Bock* vorgenommen wurde, wobei derselbe große Mengen von Biliverdin in dem untersuchten Tumorstück nachweisen konnte. Nach der Ansicht von *M. B. Schmidt* handelt es sich in diesem Fall um eine galleproduzierende Metastase eines primären Lebercarcinoms und nicht um einen primären Tumor der Chorioidea, wie der Autor selbst diesen Fall deutete. *Ribbert* pflichtet der Auffassung *M. B. Schmidts* bezüglich dieses Falles bei. Eine Angabe, daß eine chemische Untersuchung auf Gallefarbstoffgehalt bei einem histologisch als primäres Lebercarcinom erkannten Tumor vorgenommen wurde, konnte ich in der Literatur nirgends finden. Um so zahlreicher aber waren die Mitteilungen über eine rein histomorphologische Feststellung von Galleproduktion in diesen Geschwülsten.

*Lissauer* berichtet über 4 Fälle von primärem Carcinom der Leber mit Gallesekretion. Bei dem 1. Falle handelte es sich um ein malignes Adenom der Leber mit Cirrhose bei einem 29jährigen Manne. Bei der histologischen Untersuchung war „in einigen Knoten reichlich Gallepigment enthalten, welches in scholligen Massen zwischen den Zellen gelagert ist“. Auch bei dem 2. Falle, ebenfalls einem malignen Leberadenom, bei einer 64jährigen Frau, lag zwischen den Zellen der Geschwulstknoten an zahlreichen Stellen reichlich Gallepigment, während dasselbe bei dem 3. Fall, einem Carcinom bei einem 59jährigen Manne, sich auch in den Tumorzellen, ferner in deren Zwischenräumen und in den Nekroseherden fand. Dieser Fall zeigte auch in den Metastasen der Lungen gelbes, galliges Sekret in einer großen Anzahl von Drüsenschläuchen. Auch der 4., von *Lissauer* beschriebene Fall läßt im Protoplasma der Zellen des primären Tumors in der Leber reichlich Gallepigment erkennen, während die Metastasen hiervon frei sind. *Lissauer* bemerkt dann in den Ausführungen über seine Beobachtungen zur Gallesekretion in Carcinomen der Leber und deren Metastasen, daß in allen Fällen, wie auch in seinen eigenen, der Beweis, daß das Sekret mit normaler Galle übereinstimme, bisher nicht erbracht worden ist, meint aber, daß es sich, nach dem Aussehen des Sekretes zu schließen, um ein der Galle sehr nahestehendes, wenn nicht gleiches Produkt handeln müsse.

*Theodorow* beschreibt an 1. Stelle seiner Abhandlung „Zur Kenntnis der primären Lebercarcinome“ ebenfalls einen Fall von hepatocellulärem Carcinom mit reichlicher Gallesekretion und erblickt hierin einen sicheren Beweis dafür,

daß die Geschwulst von den Leberzellen herzuleiten sei, selbst auch dann, wenn ihre morphologische Struktur von mehr tubulösem Aufbau sei und sie aus von Zylinderzellen ausgekleideten Bildungen bestehe. Diese Schlußfolgerung *Theodorows* erscheint doch etwas weitgehend. Es kann auch in hepatocellulären Carcinomen sehr wohl zu tubulösen Gebilden und durch Anaplasie der Zellen selbst zu zylinderförmigen Zellbildungen kommen, ob aber in einem so weit vorgeschrittenen Entdifferenzierungsstadium die subtilste und für die anaplastischen Vorgänge am leichtesten angreif- und zerstörbare spezifische Funktion der Zellen, nämlich die Galleproduktion überhaupt dann noch erhalten ist, erscheint mir auf Grund der oben angestellten Erörterungen (cf. Schema) doch recht zweifelhaft. Eine andere Frage wäre die, ob es sich in solchen Fällen nicht vielmehr um galleähnliche pigmenthaltige Bildungen von cholangiocellulären Carcinomtypen handelt, womit allerdings die Behauptung *Theodorows*, daß gerade die Galle das Argument für die Abstammung der Geschwulst von den Leberzellen sei, ad absurdum geführt würde. Jedenfalls ist die einseitige Berücksichtigung eines nicht einmal allzu sicheren histochemischen Momentes, nämlich des Vorhandenseins von Gallepigment gegenüber dem für die Abstammung des Tumors bis jetzt noch wesentlich sicheren und wertvolleren Kriterium der morphologischen Struktur der Lebercarcinome, vorerst noch nicht zweckmäßig. Zudem steht die Auffassung *Theodorows* in völligem Gegensatz zu der jener Richtung, die ihre Hauptvertreter in *Fischer* und *Herxheimer* hat. Beide Autoren stellen ja die Gallengangsepithelien als Matrix der primären Lebercarcinome gegenüber den Leberzellen stark in den Vordergrund. *Herxheimer* berichtet z. B. über einen Fall von einem diffus die Leber durchsetzenden Carcinom, wobei die bei der Sektion gestellte Diagnose zunächst auf hypertrophische Lebercirrhose lautete und erst bei der histologischen Untersuchung die Diagnose Tumor gestellt werden konnte. Auf Grund des mikroskopischen Bildes wurde die Geschwulst als von den kleinen Gallengängen ausgehend erkannt, obwohl in dem Tumor zahlreiche, mit einem deutlichen, zumeist mit Galle gefüllten Lumen versehenen Kanäle vorhanden waren. Nach der von *Theodorow* vertretenen Ansicht müßte also aus dem Vorhandensein des Gallepigmentes in dem Tumor der sichere Beweis abzulesen sein, daß auch in diesem Falle die Leberzellen die Matrix der Geschwulstzellen gewesen sein müßten.

Hierbei muß auch der von *Löhlein* beschriebene Fall 1 Erwähnung finden, bei welchem es sich ebenfalls um ein von den kleinen Gallengängen abzuleitendes bzw. ausgehendes Carcinom der Leber handelt, bei welchem im Lumen der Zellschläuche des primären Tumors gallig gefärbte Massen vorhanden waren, wobei es *Löhlein* allerdings offen läßt, ob diese galleähnlichen Massen wirklich von dem Wandepithel der Drüsenschläuche geliefert wurden, da er dieselben wenigstens pigmentfrei fand, oder aber aus dem umgebenden Lebergewebe hier nur angestaut waren.

*Eggel*, einer der verdienstvollsten Forscher auf dem Gebiet der primären Lebercarcinome, führt in seiner tabellarischen Literaturübersicht über 163 Fälle, wovon allerdings nur 117 histologisch untersucht sind, im ganzen 16 Fälle an, bei welchen in den Zellen der primären Geschwulstknoten Galle vorhanden war. Es sind dies die Fälle 13, 18, 26, 28, 47, 59, 65, 67, 72, 73, 77, 78, 79, 96, 97 und 100, die alle unter der Rubrik: Primäres Carcinom der Leberzellen aufgeführt sind, während die Rubrik: Primäres Carcinom der Gallekanälchen keinen Fall mit Gallebildung nennt. Bei 4 Fällen dieser Tabelle wird Galleproduktion auch in den Metastasen erwähnt, und zwar: 1. bei Fall 14 in einem metastatischen Knoten in der Milz, 2. bei Fall 69 in einer Metastase der Lunge, 3. bei Fall 75 ebenfalls in einer Lungenmetastase. Hier wird sogar von Galletropfen und Schollen in den Lumina der Schläuche gesprochen. 4. bei Fall 89 in einer Metastase des Brust-

beins. In einem Falle (84) konnte *Durr* Glykogen nachweisen. Gemäß dem Ergebnis seiner tabellarisch-statistischen Zusammenstellung, die Tumoren mit Galleproduktion nur unter der Rubrik des hepatocellulären Typus aufweist, kommt *Eggel* zu dem Schluß, daß der strikteste Beweis für das tatsächliche Vorkommen der Entwicklung von Carcinomen aus Leberzellen der Nachweis von Gallesekretion in den *Metastasen* des Lebertumors sei, wie er den Autoren der Fälle 14, 69, 75, 89 gelungen sei. Daß die Bedeutung des Gallebefundes in der Metastase viel hochwertiger als in den primären Tumorknoten in der Leber ist, wurde ja schon eingangs bei der Besprechung der Eisenbefunde *Schwalbes* erwähnt. Hier kann wenigstens mit Sicherheit der Verdacht ausgeschlossen werden, daß das galleähnliche Pigment etwa durch Stauung aus dem Leberparenchym (*Löhlein*) oder, wie von einem anderen Autor einmal angenommen wird, durch Zurückfließen von Galle in den Tumor infolge Umklippens der Leber in die Geschwulst gelangt sei.

*Wegelin* beobachtete in seinem Falle gleichfalls Gallebildung, und zwar auch in der Metastase der Geschwulst in der Lunge. Er bestätigt die Angabe *M. B. Schmidts* bezüglich der Abhängigkeit der Gallesekretionsfähigkeit von der Blutversorgung. Nur die direkt von Capillaren umspülten Tumorzellen waren imstande, spezifisches Sekret zu bilden.

*Saltykow* erwähnt Gallepigmentabscheidung in den Zellnestern eines beginnenden hepatocellulären Carcinoms bei einem 68jährigen Manne.

Dieser kurze Überblick über einige Angaben in der Literatur bezüglich der Frage der gallesekretorischen Fähigkeit der Zellen primärer Lebercarcinome, der keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit macht, da sich leicht noch mehrere Mitteilungen hierüber ausfindig machen ließen und nur aus den einschlägigsten Abhandlungen Auszüge entnommen wurden, gibt ein Bild über den heutigen Stand der Frage der Galleabsonderung in primären Lebercarcinomen, das kurz dahin zusammengefaßt werden kann, daß

1. bisher der einwandfreie chemische Nachweis, daß es sich bei den in der Literatur so oft erwähnten und beschriebenen Gallepigmentkörnchen-, Schollen- oder gar Tropfenbildungen um einen dem physiologischen Sekretionsprodukt der normalen Leberzellen, der Galle gleichartigen chemischen Körper handelt, nicht erbracht ist, wenngleich nach der Beschreibung namhafter Autoren nicht gezweifelt werden kann, und auch die in meinem Falle 6 in den Tumorzellen vorhandenen Pigmenttropfen sprechen dafür, daß das beobachtete Pigment im histologischen Bild durchaus an Galle erinnert und der Schluß, daß es sich dabei wirklich um Galle handeln könne oder müsse, naheliegend erscheint, besonders auch im Hinblick auf die Analogie aus der Geschwulstlehre, die — wie das besonders *M. B. Schmidt* betont — ja auch spezifisch sekretorische Funktionen bei Tumoren der Schilddrüse und des Pankreas sowie deren Metastasen kennt. Daß

2. die Meinungen der Autoren noch auseinandergehen in der Frage, ob bei beiden Typen der primären Lebercarcinome, nämlich sowohl der hepatocellulären als auch der cholangiocellulären die spezifisch gallesekretorische Fähigkeit vorkommen kann, oder aber ob diese Eigen-



schaft lediglich der hepatocellulären Form eigen und vorbehalten ist. Die Vertreter der letzteren Ansicht schließen denn auch allein schon aus der Anwesenheit von Gallepigment in den Tumorzellen mit Sicherheit auf die Abstammung der Geschwulst von den Leberzellen selbst (*Theodorow*), während *Eggel* diesen Beweis erst aus dem Vorhandensein von Gallebestandteilen in extrahepatischen Geschwulstmetastasen erbracht wissen will, wobei ihn offenbar ähnliche Vermutungen wie *Löhlein* leiten, der in seinem Fall annimmt, daß in die Nester des primären Tumors die Galle vielleicht auch durch einen Stauungsprozeß rückläufig aus dem Leberparenchym hineingelangt sein könne. Diesen Autoren gegenüber treten die Verfechter des cholangiocellulären Typus dafür ein, daß die Galleproduktionsfähigkeit bei dieser Form ebenfalls möglich ist und auch vorkommt und somit aus dieser Tatsache keineswegs ein Beweis für eine etwaige hepatocelluläre Geschwulstgenese erbracht werden könne. (*Herxheimer, Fischer, Löhlein.*) Daß

3. der Befund von sogenanntem Gallepigment durchaus nicht als die Regel bei primären Carcinomen der Leber und ihren Tochtergeschwulstbildungen bezeichnet werden darf. So fanden sich in *Eggels* Statistik unter 163 Fällen (von welchen allerdings nur 117 Fälle im Mikroskop geprüft waren) nur 16 Fälle = 9,8% (bzw. 13,6%), die Gallepigmentabscheidung erkennen ließen, als immerhin eine relativ geringe Häufigkeitsziffer.

Daraus ergibt sich wohl ohne weiteres die Berechtigung der *Schlußfolgerung*, daß selbst in der Annahme, es wäre histochemisch der Nachweis der Übereinstimmung dieses Pigmentes mit der physiologisch sezernierten Galle geglückt, es nicht zweckmäßig ist, aus dem Vorhandensein oder Fehlen dieses Pigmentes in den Zellen der Geschwulst einen entscheidenden Maßstab machen zu wollen, der den Trennungsstrich zwischen den hepatocellulären Formen einerseits und den cholangiocellulären andererseits zu ziehen oder doch wenigstens einen Typus, nämlich den hepatocellulären als solchen zu kennzeichnen imstande wäre. Ich stimme darin vollkommen mit *Winternitz* überein, der ebenfalls das Einteilungsprinzip auf der Basis der Gallesekretionsfähigkeit der Tumoren verwirft, es zum mindesten nicht für vollständig zuverlässig hält. Er weist mit Recht auf die Einbuße der spezifischen Zellfunktionen durch die für die Tumorzellen charakteristische Anaplasie hin, die, wie im Anschluß an das oben aufgestellte Schema erläutert wurde, schon bei geringen anaplastischen Vorgängen in allererster Linie gerade die spezifischen, sekretorischen Fähigkeiten der Zellen angreift und zerstört.

Nach diesen Ausführungen und Erwägungen glaube ich vielmehr, daß wir, ohne etwa die Bedeutung des Vorhandenseins von gallesekretorischen Fähigkeiten in den Zellen primärer Lebercarcinome und deren

Metastasen als solcher herabsetzen zu wollen, ihre unterscheidende Bedeutung bezüglich der Histogenese oder auch nur ihrer Fähigkeit, zum mindesten den hepatocellulären Typus mit Sicherheit zu beweisen und allein zu legitimieren, recht gering einschätzen zu müssen. Andererseits aber wird der Nachweis von Galleproduktion in malignen Adenomen der Leber deswegen besonders wertvoll sein, weil daraus eine Analogie zu anderen Geschwulstbildungen, wie etwa den malignen Adenomen der Thyreoidea, entsteht, die um so wertvoller ist, als sie sich mit einer weiteren gemeinsamen Eigenschaft dieser Geschwülste, nämlich der mit einer gewissen Vorliebe zu Tochtergeschwulstbildungen im Knochensystem zu führen, sehr wohl vereinigen ließe. Hierauf wird im Anschluß an die Besprechung meiner Fälle noch näher eingegangen werden. Anzeichen von Galleproduktion konnten in meinen Fällen nur einmal gefunden werden. Um so mehr wird daher hinsichtlich der Unterscheidung der beiden hepatocellulären und cholangiocellulären Geschwulsttypen die dominierende Bedeutung der rein morphologischen Kriterien, wie z. B. des Geschwulststromas, hervorgehoben werden müssen, die sich mir bei der Beurteilung der Histogenese der Geschwülste als treue Wegweiser bewährt haben.

Ich lasse nun die Beschreibung meiner eigenen Beobachtungen folgen und beginne dieselbe zunächst mit 2 Fällen von benignem Adenom der Leber, denen ich 3 Fälle von cholangiocellulären Carcinomen folgen lasse, während der übrige Teil 4 Fälle von malignem Adenom bzw. hepatocellulären Carcinomen schildert.

*Fall 1.* H., Richard, 63 Jahre alt. Ohne Beruf. Karlsruhe.

Gestorben am 27. III. 1911, vormittags 9 Uhr.

Obduktion am 28. III. 1911, vormittags 10 Uhr (*Schneider*).

Medizinische Sektion Nr. 49. 1911.

*Klinische Diagnose:* Apoplexia cerebri dextra. Paralysis agitans. Arteriosklerose. Chronische parenchymatöse Nephritis.

*Aus der Krankengeschichte:* Am 25. III. abends in komatösem Zustande ins Krankenhaus eingeliefert. Linksseitige Hemiplegie mit Facialis- und Hypoglossuslähmung. Zunehmendes Koma. Exitus am 27. III.

*Anatomischer Befund:* Leiche eines 63jährigen Mannes in schlechtem Ernährungszustand. Im linken Leberlappen befindet sich ein ca. faustgroßer, von der Leberkapsel überzogener, prall-elastischer, scharfbegrenzter Tumor, der auf der Schnittfläche von gelblichbrauner Farbe ist. In seinem Zentrum finden sich circumscripte rosarote Stellen. Die Beschaffenheit des übrigen Lebergewebes ist bezüglich der Konsistenz und Schnittfläche ohne pathologische Veränderungen.

#### *Anatomische Diagnose.*

*Apoplexia cerebri dextra. Arteriosklerose, auch der Coronarien. Bronchopneumonie. Pleurasynechien. Leberadenom.*

Eine eingehendere makroskopische Beschreibung der Leber dieses Falles ist mir nicht möglich gewesen, da nur noch kleine, in Formol fixierte Leberstückchen zu meiner Verfügung standen. Zur histologischen Untersuchung wurden sowohl

Schnitte angefertigt, die aus den zentralen Partien des Tumors entnommen waren, als auch solche, die seinen peripheren Teil und die Abgrenzung gegen das unveränderte Leberparenchym begutachten lassen. Schließlich wurden auch Stücke aus dem unveränderten Lebergewebe selbst untersucht. Die Schnitte wurden der üblichen Hämatoxylin-Eosinfärbung unterzogen, außerdem wurden spezifische Färbungen auf Fett, Eisen und Glykogen durchgeführt.

#### *Mikroskopischer Befund:*

Der Tumor bietet ein wechselndes Bild. Breite, rundzelleninfiltratethaltige Bindegewebshüllen legen sich um die einzelnen Tumorknoten und schnüren so bald größere, bald kleinere Tumorkomplexe voneinander ab. Diese selbst zeigen im Aufbau ihrer zelligen Bestandteile die verschiedensten Anordnungen. Jedoch bleibt stets ein leberzellenähnlicher Charakter bewahrt, so sehr, daß es nicht leicht ist, an den Grenzzonen gegen das Lebergewebe hin genau zu unterscheiden, wie weit unveränderte Leberzellen und andererseits Tumorzellen vorliegen, zumal in diesem Bereich auch oft kleinere Leberzellkomplexe abgeschnürt im Bindegewebestroma liegen. An einzelnen Stellen ahmt der Tumor den Läppchenbau der Leberzellen nach: Die Zellen sind hintereinanderliegend zu ein- oder mehrreihigen, schmälere Bälkchen angeordnet, die von dem Knotenzentrum aus strahlig nach der Peripherie hinziehen. Sind solche Bälkchen im Schnitt quer getroffen, so ergibt sich ein anderes Bild. Man sieht mit der schwachen Vergrößerung kleine rundliche Zellhäufchen, die in ihrem Durchmesser etwa der Bälkchenbreite der eben beschriebenen Trabekel entsprechen, und zwischen denen sich, wie auch dort, ein zartes endotheliales Netz ausspannt. In dem Zentrum dieser Zellhäufchen erkennt man mit starker Vergrößerung oft ein feines, scharf umschriebenes Lumen, um welches bis zu 5 oder 6 Zellen radiär gruppiert sind. Die Lichtung dieses zentralen Lumens entspricht etwa dem 3. oder 4. Teil des Durchmessers des ganzen Bälkchens, d. h. die Zellen selbst sind ziemlich protoplasmareich, an der Basis breiter als gegen das Lumen hin. Ihre Zellgrenzen sind häufig, jedoch nicht immer, deutlich wahrnehmbar. Der Kern liegt basal oder mehr nach der Zellmitte zu, ist rundlich oder oval, nur selten vielgestaltig. Einzelne Kerne sind blasig und zeigen dann deutlich einen großen, dunkelgefärbten Nucleolus. Das Zellprotoplasma ist überall stark blau gefärbt, homogen und läßt oft eine größere oder mehrere kleine Vakuolen erkennen. Die Zellen sind größer als die Leberzellen, von denen sie sich auch durch das intensivere Färbungsvermögen des Protoplasmas unterscheiden, während das Protoplasma der Leberzellen eine mehr bräunlichrote Tönung zeigt. Auch treten in den Tumorzellen die Kerne viel stärker hervor als in den Leberzellen. In den oben beschriebenen intratrabeculären Lumina findet sich kein besonderer Inhalt. Das zwischen den Tumorbälkchen ausgebreitete endotheliale Stroma zeigt oft verzweigte, ziemlich stark erweiterte und vielfach rote Blutkörperchen haltige Capillaren, daneben finden sich auch, besonders in der Peripherie der Tumorknoten, Bindegewebszellen eingelagert, die dann in die breiten Bindegewebsstraßen der Tumorknotenränder einmünden. So kommt es, daß die Zellhäufchen manchmal recht weit auseinanderliegen. Auch sind oft ganz isolierte und in Gruppen oder mehreren lagernde Tumorzellen in die Bindegewebssepten eingeprengt, die dann wohl auch ein riesenzellähnliches Aussehen haben und solche auch vortäuschen können. Gallengänge oder Gallengangwucherungen sind im Tumorgebiet nicht zu sehen, nur ganz vereinzelt finden sich dicht unter der Kapsel kleine Gallengänge. Dagegen findet sich in den Tumorknoten noch eine Veränderung, der eine besondere Aufmerksamkeit zugewendet werden muß. Während vorhin einzelne losgesprengte und isoliert im Bindegewebe liegende Zellgruppen geschildert wurden, die in ihrem Gesamtbild sehr an Riesenzellbildung

gen gemahnten, finden sich mitten in den Geschwulstknoten zweifellos echte Riesenzellen von Langhansschem Typus. Diese Zellen liegen in der Peripherie eines kleinen Knötchens, das im Zentrum beginnende Nekrosebildung zeigt und sonst aus typischen Epitheloidzellen aufgebaut ist, denen sich ein zirkulärer Lymphocytenwall anschließt. Es liegt also hier ein typischer Tuberkel vor. Diesen Befund konnte ich nicht häufig, jedenfalls aber an verschiedenen Stellen des Tumors erheben. Einmal lag ein großer, reichlich riesenzellenhaltiger, zentral nekrotisierter Tuberkel an der an einem Tumorknoten entlang ziehenden Bindegewebsstraße, und an einer anderen Stelle fanden sich dicht nebeneinander in einem Knoten zwei, ein größerer älterer und ein kleinerer jüngerer Tuberkel vor. Im unveränderten Leberparenchym war, um das vorwegzunehmen, im allgemeinen nichts von Tuberkulose vorhanden. Nur an einer Stelle fand sich ein größerer, kreisrunder Nekroseherd unter der Leberkapsel, den ein Lymphocytenring umgab, dem stellenweise eine Bindegewebskapsel sich anlagerte. In dem Grenzgebiet zwischen Tumor und Leberparenchym liegt eine breite Zone derber Bindegewebsfasern, in welche zeilenförmig verlaufende Züge schmalere, komprimierter Leberzellbalken eingebettet sind, in deren Zellprotoplasma eine reichliche Pigmentablagerung stattgefunden hat. Solche Schollen bräunlich schwarzen, körnigen Pigmentes liegen auch, ohne in das Protoplasma aufgenommen zu sein, frei im Bindegewebe. Aus der an solchen Stellen oft auch vorhandenen Gewebsnekrose ist noch zu ersehen, daß die Pigmentkörnchen als die letzten Spuren untergegangener Leberzellen anzusprechen sind. Ausgesprochene nekrotische Zonen vermißt man in den Tumorknoten. Nur an einzelnen Stellen des Tumors haben sich die Zellen so reichlich mit Vakuolen (wie der Vergleich mit Sudanpräparaten ergibt, ausgezogenes Fett) beladen, daß die Zellstruktur schwindet und nur noch ein wabiges, großvakuoläres Netz übriggeblieben ist. In den Blutgefäßen sind keine Tumorthromben nachzuweisen. Entsprechend der Homogenität des Tumorzellprotoplasmas findet sich bei der Behandlung der Schnitte mit Ferrocyankalium-Salzsäure in den Tumorzellen eisenhaltiges Pigment nur in ganz geringen Spuren. In den großen Bindegewebssepten dagegen und da manchmal auch in den Rundzelleninfiltraten ist ein reichlicher Niederschlag von Eisenkörnchen vorhanden. Ferner erweisen sich die oben erwähnten, nicht im Zellprotoplasma liegenden, solitären Pigmentanhäufungen in der Grenzzone zwischen Tumormasse und Lebergewebe als Hämosiderinpigment. Besonders stark ausgeprägt ist die Hämosiderosis in den unveränderten Leberzellenbalken. Hier liegen hauptsächlich in den peripheren Abschnitten der Leberlobuli eisenhaltige Pigmentkörnchen, die in zierlichen schmalen Strängen durch die Achsen der Bälkchen hinziehen und so ein blau gefärbtes, feines Netzwerk in den Läppchen bilden. Außerdem ist aber auch noch in den Leberzellen selbst eine feine, gelblich bräunliche Färbung zu erkennen, die wohl auf dort vorhandenes, fein verteiltes Gallepigment bezogen werden dürfte. In solchen Tumorbalken, welche, wie eingangs näher beschrieben, eine auffallend ähnliche Struktur wie die Leberlobuli zeigen, finden sich reichlich feine Fetttröpfchen dicht aneinander im Zellprotoplasma, so daß dieses oft ganz diffus rot gefärbt erscheint. Dabei ist die Rotfärbung dieser Stellen eine Nuance dunkler und intensiver als die der Vakuolen. Derart feine Fetttröpfchen liegen auch in den Capillaren. Die unveränderten Leberzellen zeigen keinen Fettgehalt, dagegen findet sich auch in den tumorfernen Leberbezirken reichlich Eisenpigment, das vorwiegend acinoperipher abgelagert ist. In ihrer Struktur zeigen die vom Tumor nicht berührten Leberzonen keine Störungen. Der Läppchenbau ist überall vollkommen erhalten geblieben, nirgends findet sich eine Veränderung oder Vermehrung des intertrabeculären Interstitiums. Auch an den feineren Zellen- und Kernstrukturen ist nichts Auffälliges zu verzeichnen.

*Zusammenfassung.*

In dem vorliegenden Falle handelt es sich um einen 63jährigen Mann, der nur 2 Tage wegen eines apoplektischen Insultes in klinischer Beobachtung war und dann starb.

Die Autopsie bestätigte die klinische Diagnose. Als interessanter Nebebefund fand sich bei der Sektion im linken Leberlappen unter der Kapsel ein faustgroßer, scharf umschriebener Tumor, ohne das makroskopisch das übrige Lebergewebe irgendeine Veränderung wahrnehmen ließ. Auch die übrigen Organe beherbergten keinerlei Metastasen dieser Geschwulst. Es handelt sich also offenbar um einen Tumor, dem jede Metastasierungsfähigkeit abgeht oder der jedenfalls bis zu dem Zeitpunkt, an welchem die Hirnblutung dem Leben des Kranken und damit auch dem Wachstum der Geschwulst ein Ende setzte, noch nicht metastasierungsfähig war. Es muß nun die Frage aufgeworfen werden: Sind an dieser Geschwulst weitere Anzeichen vorhanden, die ihr den Verdacht der Malignität nehmen und den Charakter einer gutartigen Geschwulst verleihen? Nach dem histologischen Bild muß der Tumor als ein Adenom angesprochen werden, das den Aufbau seines Mutterorgans ziemlich treu wiedergibt und als selbständiges Gebilde, scharf begrenzt in dasselbe eingebettet liegt. Die Zellen des Tumors sind balkenartig angeordnet, im allgemeinen größer als die echten Leberzellen und unterscheiden sich auch von diesen durch ihr stärkeres Färbbarkeitsvermögen. Auch treten im Zellbilde die im allgemeinen regelmäßigen, nicht atypischen Kernbildungen stärker hervor als in den Leberzellen. Manchmal gruppieren sich die Zellen um ein Lumen und bilden sogenannte Pseudogallencapillaren im Sinne *Heukeloms*. Echte Gallengangwucherungen finden sich in den interadenomatosösen Bindegewebssepten nicht. Nirgends waren Anzeichen vorhanden, welche dafür sprachen, daß der Tumor in die Blutgefäße eingebrochen war. Eine Stoffwechselfunktion war nicht erkennbar. Die Zellen haben sich offenbar frühzeitig so verändert, daß sie an dem Gallestoffwechsel nicht mehr teilnehmen konnten. Auch eine andere Verarbeitung des Blutes bzw. Blutfarbstoffes, wie sie sich etwa durch eine Ablagerung von Hämosiderinpigment dokumentieren könnte, ist in keiner Weise festzustellen gewesen. Sollten überhaupt derartige Zellfunktionen vorhanden gewesen sein, so müßte ja die Stapelung dieser Zellprodukte um so mehr auch histologisch sich sichtbar machen, als durch die vollkommene Sperre und Abschnürung der Adenome von dem übrigen Lebergewebe ein Abfluß dieser Stoffwechselprodukte in das abführende Kanalsystem der Gallengänge nicht möglich war. Stellenweise war wohl Pigment in den Tumorzellen vorhanden, welches sich aber als Formolpigment erwies. Ob das durch die Sudanreaktion nachgewiesene Fett, welches in dem Protoplasma der Zellen nicht allein in der Form

von großen Vakuolen, sondern auch als kleinste, dicht gelagerte Fetttröpfchen vorhanden war, auf eine gewisse Fettverarbeitung in den Geschwulstzellen schließen läßt, bleibt ungewiß.

Es gilt nun, diesen Tumor unter den in der Leber vorkommenden Geschwülsten einzureihen, d. h. vor allem zu entscheiden, ob es sich im vorliegenden Falle um ein benignes Adenom oder aber um einen bösartigen Tumor, um ein adenomartiges Carcinom handelt; auf eine Abgrenzung der Geschwulst gegen die knotigen Hyperplasien der Leber, mit welchen sie zweifellos eine gewisse histomorphologische Ähnlichkeit hatte, soll hier zunächst nicht näher eingegangen werden. Es wird hierzu gelegentlich der Besprechung des nächsten Falles Stellung genommen werden.

*Ribbert* schreibt in seiner Geschwulstlehre, daß „die Adenome im allgemeinen um so gutartiger seien, je mehr sie in ihrem Bau dem Mutterboden ähneln. Doch gibt es bei manchen eine gewisse Neigung zu malignem Verhalten, oder es ist eine scharfe Trennung gegenüber dem Carcinom nicht möglich“, und er fährt fort: „Auch histologisch dem normalen Organe nahestehende Adenome können bei dauerndem Wachstum durch Druckusur der Wand von Venen in diese hineingelangen, an das Blut Zellen abgeben und so Metastasen zur Folge haben.“ Diese letztere Möglichkeit an Hand unseres Falles näher zu erörtern, erübrigt sich vorerst, da die Autopsie nirgends sonst im Organismus irgendwelche metastatische Herde aufdecken konnte. Ich werde aber am Schlusse dieser Bemerkungen noch einmal auf diese Frage zurückkommen müssen.

*Wätzold* legt in seiner Definition des Adenoms anläßlich seiner Arbeit über Leberadenome neben dem Fehlen von destruierendem Wachstum und dem Metastasierungsvermögen der Geschwulst Wert darauf, daß dieselbe in der reinen Form solitär, seltener in mehreren Exemplaren in der Leber auftritt. Ferner betont er besonders, daß in keinem der von ihm beobachteten und beschriebenen Fälle irgendwelche klinischen Erscheinungen bestanden hätten, die auf die Tumorbildung in der Leber hingewiesen hätten. Stets sei das Leberadenom als zufälliger Befund bei der Sektion gefunden worden. Auch habe er im Gegensatz zu *Schmieden* nie Nekrosen in den Adenomknoten beobachtet.

Auch *Borst* läßt sich bei der Definition des Leberadenoms in seiner „Lehre von den Geschwülsten“ von den gleichen Gesichtspunkten leiten wie die beiden ersten Autoren. Er stimmt auch der Auffassung von *M. B. Schmidt* zu, welcher ja bestreitet, daß „es richtig sei, die Definition des Adenoms von dem Vorhandensein oder Fehlen einer Sekretion abhängig zu machen“. Wesentlich sei nur, daß „die evtl. gelieferten Sekrete des Adenoms wegen des Mangels von Ausführungsgängen nicht nutzbar gemacht werden könnten“. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Organe mit innerer Sekretion (Schilddrüse und Bauchspeicheldrüse).

Ich glaube, daß die oben näher beschriebene Geschwulst allen Bedingungen entspricht, die für die Gutartigkeit eines Adenoms verlangt werden. Das vollständige Fehlen jeder klinischen Erscheinungen seitens des Lebertumors, die subkapsuläre Lage in dem — allerdings nach der Angabe der meisten Autoren seltener betroffenen — linken Leberlappen, die scharfe Abgrenzung nach dem übrigen Leberparenchym hin, die derb-elastische Konsistenz des Tumors, das Fehlen jeglicher

Metastasenbildung in der Leber selbst sowie auch in entfernteren Organen und Gegenden des Körpers sprachen schon nach dem makroskopischen Befunde für die Benignität der Geschwulst, die durch das histologische Bild noch erhärtet wurde. Die relativ typischen und regelmäßigen Zell- und Kernbildungen, ihre stark leberähnliche Struktur, das Fehlen eines Einbruches in die Wandungen der in dem Tumor reichlich zu beobachtenden Blutgefäße, sein im allgemeinen expansives Wachstum, das Fehlen von Nekrosen zeigen weiterhin die Gutartigkeit der Geschwulst an, die somit als benignes Adenom angesprochen werden muß.

Ob aber mit Sicherheit anzunehmen ist, daß diese Geschwulst — wäre ihr ein noch weiteres Wachstum beschieden gewesen — gutartig geblieben wäre und sich an ihr nicht doch noch allmählich maligne Eigentümlichkeiten eingestellt hätten, ist naturgemäß schwierig zu beantworten. Doch glaube ich bei der Schilderung der histologischen Beschaffenheit der Geschwulst ein Kriterium erwähnt zu haben, das den Verdacht aufkeimen lassen könnte, daß sie sich vielleicht doch noch einmal zur Malignität gewendet hätte. Zu Beginn der makroskopischen Beschreibung wurde gesagt, daß es doch an manchen Stellen der Grenz-zonen der Geschwulst gegen das Lebergewebe hin recht schwer sei, zu entscheiden, wo die Geschwulst einerseits ihr Ende und das Lebergewebe andererseits seinen Anfang nehme. *Wätzold* legt diesem Vorgang großen Wert bei und spricht, auf der Tatsache dieses Befundes basierend, der in seinem Fall 10 beschriebenen Geschwulst, die allerdings auch noch eine außerordentliche Vielgestaltigkeit der Zellen (polynucleäre Zellen, Zellen vom Typus der Langhansschen Riesenzellen!) aufwies, einen „gewissen malignen Charakter“ zu, trotzdem ein Durchbruch in die Gefäße oder Metastasenbildung nicht beobachtet werden konnte. So weit glaube ich in meinem Fall nicht folgern zu dürfen, wenn auch zugegeben werden muß, daß mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus dieser unscharfen Abgrenzung, ja oft ganz allmählichem Übergang in das eigentliche Lebergewebe auf eine gewisse Neigung zur Bösartigkeit geschlossen werden könnte. Andere Beobachter könnten aber schließlich diese Bilder auch so deuten, daß sie aus diesem Übergang einen histologischen Beweis für die direkte Entstehung des Adenoms aus den Leberzellen herauslesen.

Bevor ich die ätiologischen Momente erörtere, noch ein Wort zu dem Vorhandensein der Tuberkel in dem Adenomknoten, deren Bedeutung wohl zunächst lediglich in ihrem Vorhandensein als solche in der Geschwulst zu liegen scheint. Jedenfalls ergaben sich keine Anhaltspunkte, welche dafür sprachen, daß die ganz spärlich interadenomatös gelegenen Tuberkel für die Entstehung der Adenomknoten in der Leber überhaupt in Erwägung gezogen werden müßten. Höchstens wäre es

denkbar, daß die starken Bindegewebswucherungen und Rundzelleninfiltrate mit den Tuberkeln in einem gewissen Zusammenhang stünden. Interessant ist nur, daß analoge Vorgänge von Tuberkelbildungen auch in Adenomknoten der Schilddrüse zur Beobachtung kommen, wie dies von *Uemura* aus dem Basler Pathologischen Institut mitgeteilt wurde. Und dort wie hier wird die merkwürdige Tatsache festgestellt, daß die Tuberkel meistens überhaupt in den Adenomknoten allein, allenfalls auch noch in dem Mutterorgan lokalisiert sind, die übrigen Organe aber meistens von Tuberkulose frei gefunden werden. Hieraus erhellen zweifellos gewisse Beziehungen zwischen Tuberkelbildungen und Adenomen, die aber schließlich so gedeutet werden müssen, daß die schon vorhandenen Adenome einen günstigen Boden für Tuberkelansiedelung darstellen, wobei vielleicht gewisse zirkulatorische oder sonstige biologische Eigenschaften des Tumors eine Rolle spielen mögen.

Bezüglich der Ätiologie ist es interessant, daß der Tumor auch in diesem Fall dicht unter der Kapsel gelegen ist; leider ist aus dem Sektionsprotokoll nicht mit Sicherheit ersichtlich, ob er auch an der dem Zwerchfell zugewandten Fläche des linken Leberlappens lokalisiert war. *Wätzold* glaubt nämlich bei dieser Lage des Tumors gewisse mechanische Reize als indirekte Entwicklungsursache für die Adenome durch Druck seitens des Rippenbogens oder durch Zerrungen starker Adhäsionen nach pleuritischen Prozessen in Betracht ziehen zu müssen. Allerdings trifft diese Auffassung wohl in erster Linie für die Tumoren zu, welche sich in dem rechten Leberlappen entwickeln. In unserem Falle fanden sich aber weder stärkere postpleuritische Synechien, noch findet sich irgendein Vermerk über Veränderungen der Leber, die auf einen stärkeren Druck, etwa durch den Rippenbogen, hindeuteten. Zudem liegt der hier betroffene linke Leberlappen in der allergeschütztsten Lage. Auch die von *Wätzold* bezüglich der Ätiologie solcher Geschwülste angeführte Cirrhose der Leber läßt sich in unserem Falle als Entstehungsursache nicht anführen. Eine diffuse Bindegewebevermehrung in der Leber war nicht vorhanden, und die im Tumorbereich vorhandenen bindegewebigen Wucherungen waren zweifellos sekundärer Natur. So reiht sich auch dieser Fall denen *Markwalds* an, der im Gegensatz zu *Saltykow* zahlreiche Adenome in der Leber ohne Cirrhose beobachtet und beschrieben hat. Somit komme ich bezüglich der Ätiologie unseres Tumors zu dem Schluß, daß es sich um eine Geschwulst handelt, die aus einem versprengten oder bei der embryonalen Entwicklung unverbraucht gebliebenen Keim sich entwickelt hat, eine Anschauung, die auch besonders von *Borst* vertreten wird. Da mechanische oder sonst genau definierbare Momente nicht angegeben werden können, darf diese Annahme des Ausgangspunktes von einem verlagerten Keim wohl am meisten Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen.



Fall 2. Sch., Philipp. 58 Jahre alt, verheiratet. Schreiner aus Karlsruhe. Gestorben am 6. X. 1912 nachts.

Obduktion am 7. X. 1912, vormittags 10 Uhr (Schmidt).

Medizinische Sektion Nr. 180. 1912.

*Klinische Diagnose:* Carcinoma ventriculi. Subphrenischer Absceß? Peritonitis?

*Aus der Krankengeschichte:* Seit 1910 war der Kranke wiederholt in ärztlicher Behandlung. Erste Krankenhausaufnahme: Heftige Störungen seitens des Magendarmkanales. Häufiges Erbrechen, heftige Schmerzen in der Magen-gegend, häufig schlechter Geschmack im Munde und Aufstoßen. In den letzten Wochen Schwächegefühl. Bei der Untersuchung: Graugelbliche Hautfarbe, Herz und Lungen o. B., Abdomen stark gespannt, so daß der Kranke im warmen Bade untersucht werden mußte. In der Gegend der Flexura sigmoidea eine ziemlich umschriebene Resistenz fühlbar, deren Palpation Druckschmerz hervorrief. Es bleibt aber ungewiß, ob es sich dabei um einen Tumor oder aber um Kotmassen handelte. Leber schneidet mit dem Rippenbogen ab. Die Milz war nicht palpabel. Blutprobe im Stuhl war stark positiv. Beim Probefrühstück fand sich eine starke Hyperchlorhydrie. Vorübergehende Besserung und geringe Gewichtszunahme. Wiederholt versuchte der Kranke, seine Arbeit wieder aufzunehmen, wird jedoch durch immer wieder neu auftretende Beschwerden an einer regelmäßigen Tätigkeit gehindert. Bei den weiteren Krankenhausbeobachtungen wird immer derselbe oben erwähnte Befund erhoben. Schließlich kommt es zu Temperatursteigerungen bis 39° abends. Oktober 1912 wird rechts hinten und vorn unten eine Dämpfung mit Aufhebung des Stimmfremitus festgestellt. Erbrechen von bluthaltigen Massen. Auch im Stuhl fortwährend Blut vorhanden. Schließlich Tod unter Zeichen von Herzschwäche.

#### *Anatomischer Befund.*

Mittelgroße, männliche Leiche in mäßigem Ernährungszustand. In der Bauchhöhle ungefähr  $\frac{1}{2}$  l rötlichgelbe, trübe Flüssigkeit. Darmschlingen gebläht, ihre Serosa überall mit eitrig-fibrinösen Auflagerungen bedeckt und untereinander verklebt. In der rechten unteren und mittleren Bauchgegend sind sie so stark verklebt, daß sie nur mit Mühe voneinander zu lösen sind. An dieser Stelle hat sich auch besonders reichlich dickflüssiger Eiter angesammelt. Es gelingt schließlich, auch den kleinen, fetzigen, zum Teil brandig verfärbten Wurmfortsatz aus den verwachsenen Darmschlingen herauszulösen. Er zeigt an einer Stelle eine beinahe erbsengroße Öffnung, aus der sich bei Druck Eiter und ein kleiner Kotstein entleert. Die Leber überragt fingerbreit den Rippenbogen. Der Pylorusteil des Magens ist fest mit der Unterfläche der Leber verwachsen. Zwerchfellstand: L. = 5. Rippe, R. = nicht zu ermitteln, da die Leberoberfläche breit mit dem Zwerchfell verwachsen ist. Die Leber ist in der Vertikalrichtung bedeutend vergrößert, ihre Oberfläche überall von größeren und kleineren Höckern besät. Die Konsistenz der Leber ist außerordentlich derb. Auf der Schnittfläche sind zahlreiche Knoten von Erbsen- bis Haselnußgröße vorhanden, die teilweise leberfarben, zum Teil wohl auch heller als das umgebende Lebergewebe sind. Im oberen Teil des rechten Leberlappens ein zirka mannsfaustgroßer, oval geformter Herd, der eine hellgelbe, zum Teil breiig zerfließende Masse enthält.

In der Gallenblase keine Konkrementbildungen. Schleimhaut ohne Besonderheiten, ebenso die der durchgängig befundenen Gallengänge.

#### *Anatomische Diagnose.*

*Gangränöse Appendicitis mit Kotstein und Perforation. Eitrig-fibrinöse Peritonitis mit Adhäsionsbildung. Ulcera ventriculi. Perigastritische Adhäsionen.*

*Atrophische Lebercirrhose mit knotiger Hyperplasie und Adenomknoten in allen Teilen der Leber.*

Auch von diesem Fall standen mir nur in Formol gehärtete Leberstückchen zur Verfügung, die sowohl an Gefrierschnitten als auch an Celloidin- und Gelatine-schnitten mit den entsprechenden spezifischen Färbemethoden untersucht wurden.

*Mikroskopischer Befund.*

Das histologische Bild der Leber ist recht wechselvoll. Zunächst findet man eine ausgesprochene Cirrhose mit sehr starker Gallengangswucherung. Diese Gangbildungen werden immer größer und ihre Öffnungen weiter, die aber dann von einem ausgesprochenen Zylinderepithel mit regelmäßig und basal gestellten, jetzt mehr länglich-ovalen Kernen ausgekleidet sind. Diese Schlauchbildungen besitzen eine Membrana propria und sind zweifellos Gallengänge, die sich oft dichotomisch verzweigen, stark geschlängelt und gewunden sind und von bald quer getroffenen rundlichen, bald längs angeschnittenen, länglich gewundenen Zweigschlauchbildungen dicht umlagert sind. An solchen Zentralen größerer Gallengänge sieht man dann wohl auch die quer getroffenen Lumina von Ästen der Arteria hepatica und Vena portae.

Das Lebergewebe ist durch die cirrhotischen Bindegewebsseptenbildungen vollkommen zu Pseudoacini umgebaut. Nirgends ist mehr der reguläre Läppchenbau mit einer Vena centralis, nach der hin die Leberbälkchen in radiären Zügen einstrahlen, erkennbar. Wohl sind die Leberzellen noch zu Zellbalken angeordnet, die ein Capillarendothel manchmal in breiterer, manchmal in schmälerer Entfernung voneinander scheidet. Aber dieser Bälkchenbau weist auch eine gewisse Regellosigkeit und Ungleichmäßigkeit auf, die Bälkchen anastomosieren häufiger miteinander, kurz, sie lassen den für den normalen Lebercharakter typischen Aufbau vermissen. Dabei sind die Balken breit, plump, die Zellen selbst vergrößert, aber noch aus typischem, braunrot gefärbtem und fein gekörntem Protoplasma bestehend. Die Kerne solcher hyperplastischer Leberzellknoten imponieren als wuchtige, klumpige Gebilde mit deutlich hervortretendem Nucleolus, so daß manchmal Kernbilder entstehen, die an die Form einer Kokarde erinnern. Solche hypertrophischen Leberzellen liegen manchmal in Gruppen zu drei oder mehreren völlig isoliert im Bindegewebsstroma. Oft sieht man solche losgesprengten Leberzellverbände von den oben beschriebenen, neu gebildeten, kleinen Gallengängen, in welchen man deutlich, namentlich auf den im Schnitt quer getroffenen Gängen, ein feines Lumen erkennen kann, umschlungen. Häufig fand man den Leib der hypertrophischen Leberzellen von großen oder wahllosen kleinen Vakuolen angefüllt (augenscheinlich Fetttropfen).

Neben solchen knotigen Leberzellhyperplasien sind aber auch noch, wenn auch nicht so häufig wie diese, in dem Leberparenchym Zellverbände vorhanden, die sich durch folgende Eigenheiten ohne weiteres von diesem unterscheiden. Zunächst sind diese Gebilde, die ebenfalls zu ausgesprochen kreisrunden und kugeligen Knoten und Nestern angeordnet sind, von viel größerem Ausmaß als die zuerst beschriebenen, rein knotigen Leberzellhyperplasien. Es gelingt daher auch bei schwacher Vergrößerung nicht, ein solches Tumornest vollständig in das Gesichtsfeld zu bekommen. Charakteristisch ist ferner die scharfe Abgrenzung dieser Zellgefüge gegen das umgebende Lebergewebe hin. Sie komprimieren nämlich die direkt benachbarten Leberzellbalken so stark, daß diese, zu schmalen konzentrischen Schichtungen zusammengepreßt, sie schalenartig umhüllen, ja hier und da kommt es sogar zur Bildung einer schmalen, bindegewebigen Kapsel, die die Tumorknoten von dem übrigen Parenchym trennt. Der gröbere innere Aufbau dieser Zellherde sticht trotz starker Leberzellähnlichkeit stark von dem zuerst beschriebenen Typus ab. So fand ich an einem dieser Tumor-

knoten ein zentral gelegenes Gefäß, auf welches die Zellbälkchen in radiärer Richtung einstrahlten, so daß ein vollkommen an einen Leberacinus erinnerndes Bild entstand. Die einzelnen Zellbälkchen anastomosieren im allgemeinen viel öfter miteinander, sind manchmal zweireihig und bilden ein bunt ineinandergeflochtenes Netzwerk, zwischen dem sich oft beträchtlich erweiterte Capillaren ausbreiten, deren Lichtung der Bälkchenbreite stellenweise gleichkommt, ja diese oft übertrifft und so größere Lückenbildungen zwischen den Zelltrabekeln herzustellen imstande ist. Weiterhin unterscheiden sich diese Zellhaufen noch durch die viel stärkere Färbbarkeit von dem anderen Typus der Leberzellen. So treten sie schon durch ihre dunklere und stärkere Blaufärbung deutlich aus dem übrigen Parenchym hervor. Auch die Kernbildungen weichen stark von dem vorher beschriebenen Typus ab. Sie sind viel zahlreicher, meistens dem Rand der Trabekelzüge entlang gestellt, erreichen dagegen nicht solchen Umfang wie in den hyperplastischen Bildungen. Im Gegenteil, sie sind viel zierlicher, kleiner, auch gleichmäßiger gebaut, meist rundlich. Nur selten sieht man stärkere Abweichungen von dieser Kernform. Auch der Nucleus tritt im Kernbild nicht so stark hervor. Kurz, der ganze Kernbau ist zarter, feiner. Regressive Vorgänge, wie Bildung von Fettvakuolen oder dergleichen, waren in diesem Tumorknoten nirgends festzustellen. Ebenso wurden zentrale Nekrosen vermißt.

Die histochemische Untersuchung verlief bezüglich der Prüfung auf Eisen und Glykogen sowohl an den echt hyperplastischen Leberzellteilen wie auch an den adenomatösen Zonen ergebnislos. Auch waren irgendwelche Anhaltspunkte für eine Pigmentverarbeitung nicht ausfindig zu machen. Fett dagegen fand sich in dem zuerst geschilderten Leberzelltypus stellenweise außerordentlich reichlich und war sowohl in Form großer Tropfen, die den Vakuolen im Zellprotoplasma entsprachen, als auch als feinste Tröpfchen dicht in den hypertrophischen Leberzellbalken abgelagert. Die adenomatösen Knoten dagegen zeichneten sich im Sudanpräparat durch einen vollständigen Fettmangel aus und hoben sich so auch hier scharf von den übrigen fetttröpfchenbeladenen Parenchym ab.

#### *Zusammenfassung.*

Bei einem 58jährigen Mann, der schon 3 Jahre vor dem Tode schwere Störungen seitens der Verdauungsorgane dargeboten hatte, wurden bei der Sektion neben einer tödlichen, durch eine gangränöse Appendicitis bedingten eitrigen Peritonitis in der cirrhotischen Leber mehrere Geschwulstknoten gefunden, von denen ein Teil (die leberfarbigen Knoten) sich als einfache knotige Leberzellenhyperplasien, ein anderer Teil (die heller gefärbten) als typische Adenome bei der histologischen Untersuchung ergaben.

Während nun die ersteren gewissermaßen nur als Pseudogeschwulstbildungen aufgefaßt werden dürfen, sind die letzteren ihrer ganzen Natur nach als echte Tumorbildungen anzusprechen, deren Benignität daraus hervorgeht, daß sie nirgends infiltrierend in das benachbarte Gewebe einwuchern, sondern dasselbe nur schichtweise verdrängen, komprimieren und so zum Schwunde bringen, daß sie ferner nirgends einen Einbruch in die Blutgefäße zeigen, der zur Bildung von Metastasen geführt hätte. Bezüglich der Verschiedenheit und Unterscheidungsmerkmale dieser beiden Neubildungstypen, d. h. der knotigen Hyper-

plasien einerseits und des echten Tumors, des Adenoms andererseits in ihrem histologischen Aufbau, entspricht der hier vorliegende mikroskopische Befund ganz dem, was *Ribbert* in seiner Geschwulstlehre sagt, nämlich, daß der Begriff des Tumors voraussetze, daß die Adenome in sich abgeschlossene Neubildungen seien, die mit der Umgebung keinen funktionellen oder organischen Zusammenhang hätten, den aber die Hyperplasien stets besäßen. So tumorähnlich die letzteren auch ausähen, so seien sie doch organisch eingefügt und sekretorisch tätig. Die eigentlichen Leberadenome seien stets allseitig abgeschlossen.

*Winternitz* dagegen erwähnt wohl auch noch zunächst, daß die größeren Adenome meist von einer Bindegewebskapsel umgeben seien, die aber bei den kleineren auch fehlen könnten. Diese letzteren Zellwucherungen aber möchten sich dann nicht mehr von den knotigen Hyperplasien unterscheiden lassen und könnten andererseits mit unwahrnehmbaren Übergangsformen zu echten Krebsbildungen übergehen.

Ähnlich ist die Auffassung *Yamagiwas*. Er stellt eine innige Beziehung zwischen dem Adenom und Carcinom der Leberzellen einerseits und zwischen dem ersten und hyperplastischen Knoten andererseits hin und glaubt, daß das Carcinom ein adenomatöses Vorstadium durchlaufen muß. Indessen begnügten sich nach seiner Meinung doch die meisten hyperplastischen Knoten mit dem Fortbestehen als solche oder mit dem Verfall in Degeneration, wie auch das Adenom seinen gutartigen Charakter bewahren könne. So muß nach *Yamagiwas* Meinung nicht jede knotige Hyperplasie oder Adenom als Vorstadium eines Carcinoms betrachtet werden, wenn auch jedes Carcinom einmal ein adenomatöses Gebilde gewesen sei, das sich allmählich in einen malignen Tumor umgewandelt hätte. Zum Beweis, daß diese seine Behauptung nicht ganz gewagt ist, führt der Autor folgende Tatsachen an, die auch für die in unserem Falle vorliegende Kombination von Adenom und knotiger Hyperplasie der Leber bedeutungsvoll sind und deswegen näher angeführt werden mögen. *Yamagiwa* schreibt:

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

Er weist ferner hin auf

b) das gleichzeitige Vorkommen von knotigen Hyperplasien mit dem parenchymatösen Adenom bzw. Carcinom.

c) Beobachtung von Übergangsbildern der knotigen Hyperplasie in Adenom.

d) Vorhandensein von reinem typischen Adenom.

Die weiteren Tatsachen, die den Übergang von Adenom zu Carcinom beweisen sollen, sind hier nicht zu erörtern.

Die Angaben der beiden zuletzt angeführten Autoren, daß eine allmähliche Umwandlung die knotigen Hyperplasien der Leberzellen in echte Adenome überführen und daß man diese Übergänge im histologischen Bild auch beobachten könne, kann ich vor allem, was die letztere Behauptung anbelangt, in diesem Falle nicht bestätigt finden, während in dem vorher beschriebenen Falle, bei welchem die Adenomzellen stellenweise sehr an typische Hyperplasien erinnerten, solche Vermutungen verständlicher waren. Stets waren in dem hier zur Erörterung stehenden Fall die adenomatösen Knoten durch ihre Größe, ihre scharf gegen das umgebende Leberparenchym gezogenen Grenzlinien, durch das sie besonders charakterisierende netzwerkähnliche Gefüge ihrer Zelltrabekel sowie auch durch die Eigenart der Beschaffenheit der einzelnen Adenomzellen, die stärkere Affinität ihres Protoplasmas für Hämatoxylin, die besondere Art der Kernformen gut und mühelos von den hyperplastischen Bildungen zu unterscheiden. So fand sich *Ribberts* Angabe in diesem Falle sowohl bezüglich der rein histomorphologischen als auch der histochemischen Unterscheidungsmerkmale vollauf bestätigt. Daß aber eine außerordentliche Ähnlichkeit der adenomatösen Bildungen mit den später zu besprechenden hepatocellulären Carcinomen (malignen Adenomen) vorhanden war, ist nicht abzustreiten. Diese Ähnlichkeit war so groß, daß die Adenome den malignen Neubildungen morphologisch viel näherzustehen schienen als den knotigen Leberzellhyperplasien, bei welchen Formen, die an Übergangsbilder zu echten Adenomen, die *Yamagiwa* selbst als nur in seltenen Fällen vorhanden bezeichnet, gemahnten, nicht festzustellen waren.

Beide Zellwucherungen, sowohl die hyperplastischen wie auch die echt adenomatösen, sind zweifellos als regeneratorsche Reaktionsvorgänge infolge der cirrhotischen Veränderungen in der Leber aufzufassen. Die Adenombildung muß also hier multipel, d. h. multizentrisch entstanden sein. Wenn auch das Vorhandensein eines großen Adenomknotens in der Leber daran denken lassen mußte, daß die unzähligen kleinen Adenome vielleicht Tochtergeschwulstbildungen desselben seien und es sich dann um eine Zufallskombination eines auf entwicklungsgeschichtlichen Störungen basierenden Adenoms in der Leber mit einer Cirrhose und nachfolgender Zellhyperplasie handeln könnte, so wird doch dieser Verdacht dadurch widerlegt, daß nirgends in der Leber Tumormassen auf der Wanderung in den Gefäßen anzutreffen waren. Da stärkere Störungen der Leberfunktion während des Lebens nicht festgestellt wurden, so darf angenommen werden, daß die hyperplastischen Knoten, wenn auch in nicht ausreichender Weise, die Leberfunktionen größtenteils übernommen hatten.

*Fall 3.* M., Wilhelm. 63 Jahre alter Arbeiter aus Hochhausen am Neckar. Gestorben am 13. VIII. 1919, 6 Uhr vormittags.

Obduktion am 13. VIII. 1919, 9 Uhr vormittags (Verf.).

Medizinische Sektion Nr. 102. 1919.

*Klinische Diagnose:* Cirrhosis hepatis, Arteriosklerosis, Emphysema pulmonum.

*Aus der Krankengeschichte:* Krankenhausaufnahme am 21. VII. 1919. Angeblich früher nie ernstlich erkrankt. Nur 1904 doppelseitige Mittelohrentzündung, seitdem schwerhörig. Seit längerer Zeit habe er aber über Kurzatmigkeit zu klagen. Sonst könne er keine wesentlichen Beschwerden angeben. *Objektiv* findet sich neben schlechtem Ernährungszustand ein stark aufgetriebenes Abdomen, das im größten Umfang 92 cm mißt. In der Bauchhaut ein stark ausgebildetes Venengeflecht. Flüssigkeitserguß ist in der Bauchhöhle nachweisbar. Der untere Leberrand ist perkutorisch 2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen feststellbar. Milz nicht palpabel. An beiden Unterschenkeln Varicen, keine Ödeme. Herz und Lungen ohne wesentlichen Besonderheiten. Drüsenschwellungen nirgends feststellbar. Die Haut ist blaßbräunlichgelblich, schlaff und trocken. Im Urin Spuren von Eiweiß, kein Zucker, dagegen Urobilin und Urobilinogen. Stuhl nicht acholisch. 2. VIII. durch Punktion des Bauches 4500 ccm einer gelblichen, serösen, klaren Flüssigkeit entleert. Der untere Leberrand jetzt als leicht höckeriges, unebenes und hartes Gebilde fühlbar, während die Milz auch jetzt nicht zu tasten ist. Am 5. VIII. hat der Ascites bereits wieder seinen früheren Grad erreicht. Temperatur stets normal. Zunehmender Verfall. Am 13. VIII. Exitus.

#### *Anatomischer Befund.*

175 cm große, männliche Leiche, von kräftigem Knochenbau und mäßigem Ernährungszustand. Haut und Scleren leicht ikterisch gefärbt. Bauch stark aufgetrieben, Bauchhaut straff gespannt und glänzend. Geringes subcutanes Fettgewebe. Rumpfmuskulatur schlaff, blaßrot und feucht. In der Bauchhöhle ca. 3500 ccm serös gelbliche, leicht getrübbte Flüssigkeit. *Leber* überragt in über Handbreite den rechten Rippenbogen. Sie ist nicht wesentlich vergrößert und mißt 27 : 17 : 10 cm. Ihre Oberfläche zeigt im linken Lappen mehr flache Erhebungen und Höcker, die ihrerseits wieder aus einzelnen kleineren Höckerchen und Körnchen zusammengesetzt sind. Die Farbe dieser vielfach sehr dicht stehenden Knötchen ist ein helleres Grau, so daß sie deutlich aus dem Blaurot der übrigen, unveränderten Oberflächenpartien hervortreten. Ihr Umfang beträgt bis höchstens 3 mm. Der rechte Leberlappen dagegen zeigt an seiner Oberfläche zahlreiche grobhöckerige Hervorragungen, zwischen denen sich tiefe, faltige und runzelige Gewebseinziehungen finden. So bietet besonders die Unterfläche des rechten Leberlappens ein Bild, welches an das Relief eines Gebirges erinnert. Auch hier sind die größeren Knoten aus vielen kleineren Knötchen und Körnchen aufgebaut, die ebenfalls wieder voneinander durch flachere Gewebetraktionen getrennt sind. Die kleineren Knötchen sind von Stecknadelkopfbis zu Kirsch kerngröße, die größeren Knoten erreichen etwa Walnußgröße. Ihre Farbe ist weißlichgrau, stellenweise mehr gelblich, undurchsichtig. Bindegewebige Adhäsionen, Auflagerungen oder Perforationen von Tumorknoten durch die Leberkapsel sind nirgends vorhanden. Auf dem Schnitt entspricht den großen Höckern an der Unterfläche des rechten Leberlappens ein etwa apfelgroßer 5 : 5 cm im Durchmesser betragender Tumorknoten, der sich sehr deutlich aus mehreren Geschwulstknotten und Knötchen zusammengesetzt zeigt. An einzelnen Stellen verliert derselbe sich ganz allmählich und unscharf in das restierende Lebergewebe, während er an anderen Stellen zungen- und flammenförmige Ausläufer in dasselbe ausstreckt. Die Farbe dieser größeren Tumormassen ist im allgemeinen gelblich, rosarot, bunt, teils sind sie mit kleinen roten Fleckchen, teils mit reiskorngroßen,

zackig begrenzten, lehmgelben Nekroseherdchen durchsetzt. In der Umgebung dieser kompakten Tumormasse befinden sich noch einzelne solitäre, teilweise dicht unter der Leberoberfläche liegende und diese dann höckerig vortreibende Geschwulst knoten, die meistens Kirschgröße erreichen. Von dem Leberparenchym sind diese Knoten wohl scharflinig, aber nicht rein kreisförmig, sondern mehr kleeblattähnlich oder rosettenförmig abgegrenzt. Ihre Farbe ist graurosarot, auch prominieren sie leicht über die übrige Leberschnittfläche.

Das nicht von Tumorgewebe durchsetzte Leberparenchym des kleineren Teiles des rechten und des linken Leberlappens ist von braunroter Farbe und durch feine, schmale Septen in ungleich große, runde und ovale Felder eingeteilt, die in ihrer Begrenzung nicht den gewöhnlichen Leberläppchen entsprechen, meistens um das 3—5fache größer sind als diese und leicht über die Schnittfläche prominieren. In den Ästen der Vena portae finden sich Thrombenbildungen, die Tumormassen enthalten. Die periportalen Lymphdrüsen sind vergrößert und von markig-weißlicher Schnittfläche.

#### *Anatomische Diagnose.*

*Primäres Carcinom der Leber (choleangio-cellularer Typus) mit Geschwulstmetastasen in den periportalen Lymphdrüsen sowie im Unterlappen der rechten Lunge. Carcinomatöse Thrombose der Vena portae. Ascites. Hydrothorax. Erweiterung des epidiaphragmatischen Venengeflechtes rechts. Leichter Ikterus. Concretio pericardii. Dilatatio cordis. Atherosklerose. Lungenödem. Kompressionsatelektase des linken Unterlappens. Perisplenitische Kapselverdickung der Milz. Beginnende Nieren-sklerose. Geringgradige Balkenblase mit kleiner Divertikelbildung.*

#### *Mikroskopischer Befund.*

In den großen Knoten des Tumors zeigen die inneren Teile ziemlich derbes Stroma aus spindeligem Zellen mit dicken kollagenen Fasern. Stellenweise sind in dem Bindegewebsstroma kleinzellige Rundzelleninfiltrate und vereinzelt bräunliche Pigmenthaufen vorhanden. Das Bindegewebe umschließt die epithelialen Teile, die in Form von netzförmig verzweigten, teilweise hohlen Balken angeordnet sind, oft kapselartig. Im Lumen der Tumorschläuche liegen zum Teil homogene, schollige, stark eosinfärbare Massen. Das Epithel ist meistens einschichtig, aber unregelmäßig, aus kubischen, ziemlich großen, sich gegenseitig deformierenden Zellen aufgebaut. Die Kerne sind ziemlich groß, verschieden stark färbbar, in verschiedenen Richtungen zum Lumen liegend. Gelegentlich Mitosen. An vielen Stellen ist das Epithel auch unregelmäßig, mehrschichtig oder in Form von Wucherungshügeln in das Lumen vorgewölbt, manchmal auch dasselbe ausfüllend. In solchen soliden Epithelmassen sehen manchmal die inneren Zellen etwas blasig aus, und vielfach treten rundliche oder längliche, drüsenspaltartige Hohlräume darin auf. Vielfach sind die Epithelhaufen radiär zu kleineren oder größeren Knoten zusammengerichtet. Das Innere derselben ist vielfach nekrotisch, zum Teil von Blutungen durchsetzt. Die Knoten schieben sich zwischen das Lebergewebe vor, das zum Teil zu schmalen, konzentrisch angeordneten Lagen komprimiert ist, zum Teil schiebt sich eine Zone mit dünnen, netzförmigen, durch reichliches, mit Rundzellen durchsetztes Bindegewebe getrennten Zellschläuchen, mit mehr oder weniger deutlichem Lumen dazwischen. Diese Stellen sehen wie die gewucherten Gallengänge bei Lebercirrhose aus. Diese Zellschläuche entspringen teils deutlich aus den Tumorpartien, teils schieben sie sich zwischen die Leberzellbalken hinein, werden ihnen immer ähnlicher und sind schließlich nur noch undeutlich von ihnen unterscheidbar. Im allgemeinen haben die Tumorzellen etwas dunkler gefärbte Kerne, ein häufig erkennbares Lumen, die Leberzellen ein mit Pigmentkörnchen angefülltes, reichliches Protoplasma. Direkte Verbindungen zwischen den Tumorzellen- und Leberzellbalken sind nicht nachweisbar.

In den Leberpartien mit nur kleinen, unscharf begrenzten Tumoreinsprengungen zeigen sich die Pfortadersätze größtenteils mit Geschwulstmassen ausgefüllt, wobei diese teils als kompakte Massen das Lumen mehr oder weniger ausfüllen, teils Sekretionsräume mit mehr oder weniger Zylinderzellenbegrenzung einschließen. Manchmal erscheint auch die Innenfläche der Venenwand mit einem zylindrischen, unregelmäßig einschichtigem Epithel austapeziert, so daß ganz drüsen-gangartige Bildungen entstehen. Oft mit diesen Geschwulstmassen in den Gefäßen im Zusammenhang, vielfach auf dem Schnitt aber auch vereinzelt, sind zwischen das Lebergewebe eingesprengt Geschwulstnester, die manchmal mehr in kompaktem Wachstum die anstoßenden Leberzellbalken konzentrisch komprimieren, meistens aber zwischen die Leberzellbalken hineinwachsen und die Capillaren ausfüllen. Die Geschwulstzellen sind hier kubisch bis zylindrisch und umgrenzen meist in einschichtiger Bekleidung runde, längliche und verzweigte, drüsige Räume ohne erkennbaren Inhalt. Das Bindegewebe an diesen Stellen ist besonders subkapsulär vermehrt, mit Rundzellen infiltriert, doch gehen auch durch das Lebergewebe solche Züge vermehrten Bindegewebes, in welchen es oft schwerfällt, die alten Gallengänge von Tumorschläuchen zu unterscheiden.

In den Teilen des linken Leberlappens, in welchen makroskopisch kaum Geschwulstausbreitung erkennbar ist, zeigt das Mikroskop auch bereits krebsige Ausfüllung der Gefäße, beziehungsweise der Pfortaderäste, gelegentlich auch intracapilläre Krebsausbreitung auf die Läppchen von ihrer Peripherie her und eine cirrhoseartige, mäßige Vermehrung und Infiltration des Bindegewebes. Auch hier ist gelegentlich die Unterscheidung von neugebildeten Gallengängen und Krebschläuchen schwierig, im allgemeinen aber haben letztere größere und unregelmäßigere Zellen.

Die Mikrochemie der Leber wurde an Sudan-, Ferrocyankaliumsalzsäure- und nach Best gefärbten Glykogenschnitten untersucht. Was zunächst das Pigment angeht, so findet sich dieses mehr in den Teilen der Leber, die keine Veränderungen zeigen und hier vor allem in den durch die Geschwulst komprimierten Leberpartien. In den Geschwulstzellen selbst ist eine Ablagerung beziehungsweise Bildung von Galle oder galleähnlichem Pigment nicht erkennbar. Bezüglich der Fettverteilung ist das noch offenbar am besten funktionierende Lebergewebe frei von Fett. Im Tumorgewebe selbst findet sich nur am Rande von Nekrosen Fett. Die von Tumormassen eingeschlossenen Leberzellen enthalten unregelmäßige Fetttropfen, die jedoch nicht auf eine Fettspeicherung hindeuten, sondern als degenerative Zeichen zu deuten sind. Von Glykogen finden sich in den Schnitten aus dem linken, weniger vom Tumor befallenen Leberlappen in den peripheren Läppchenzonen geringe Aufspeicherungen, während die Tumorzellen auch hiervon vollkommen frei sind. Auch der Ausfall der Berlinerblaureaktion ist in den Tumorzellen stets negativ, und an solchen Stellen, an welchen Eisenpigment erkennbar ist, dürfte dasselbe sekundär durch Blutungen dahin gelangt sein.

In den Metastasen der periportalen Lymphdrüsen und im Unterlappen der rechten Lunge ist der Tumor von gleichem Bau wie in den primären Herden, manchmal mehr solide Zellbalken, manchmal mehr Hohlspalten bildend. In der Lunge liegen in der Umgebung des Tumors größere Blutgefäßhohlräume. Die mikrochemische Untersuchung läßt auch bei den Tochtergeschwulstbildungen nichts erkennen, was für eine Stoffwechselfunktion ihrer Zellen sprechen könnte.

#### *Zusammenfassung.*

Bei einem 63jährigen Mann, der unter Erscheinungen der Lebercirrhose und Bauchwassersucht gestorben war, fand sich bei der Sektion eine in Form verschieden großer Knoten auftretende primäre



Carcinomatose der Leber mit Metastasen in den periportalen Lymphdrüsen und der Lunge sowie Krebsthromben der Pfortaderäste. Daß es sich um eine primäre Carcinomatose handelt, geht, trotzdem der grobanatomische Befund den gewöhnlichen Formen der Leberkrebsse nicht recht entspricht, 1. daraus hervor, daß nirgends sonst Gewächse gefunden wurden, die als primäre hätten angesehen werden können, 2. aus dem histologischen Befund, denn dieser ergab, daß es sich um ein von den kleinen Gallengängen ausgehendes Carcinoma cholangio-cellulare handelte, das keine Leberzellen bildete und auch von dem spezifischen Chemismus der Leber nichts übernommen hatte, dagegen völlig gallengangähnliche Formen aufwies.

*Fall 4.* W., Rosa, 62 Jahre alt, ledig. Ohne Beruf. Karlsruhe.

Gestorben am 17. VII. 1913, 5 Uhr vormittags.

Obduktion am 17. VII. 1913, 5 Uhr nachmittags (Professor v. Gierke).

Privatsektion Nr. 82. 1913.

*Klinische Diagnose:* Subphrenischer Absceß? Tumor hepatis.

*Aus der Krankengeschichte:* Über frühere Erkrankungen und Beginn der jetzigen Erkrankung nichts zu erfahren. Schmerzen im Rücken und auf der Brust, besonders in der Gegend des rechten Rippenbogens. Schwächegefühl und Atemnot. Häufig Blut im Stuhle. Aufnahmebefund am 7. VII. 1913: Sehr hagere, alte Frau, mit leicht ikterischer Hautfarbe. Über den Lungen rechts vorn unten Schallverkürzung, auch Rasselgeräusche und manchmal Reiben. Bauch nicht aufgetrieben, kein Ascites. In dem Epigastrium ist eine harte, unbewegliche und etwas druckempfindliche Resistenz fühlbar, die sich nach rechts hin unter den Rippenbogen verliert. Milz nicht fühlbar. Herz o. B. Kein Hydrops anasarca. Im Harn reichlich Urobilin. *Gmelinsche* Probe negativ, ebenso *Nylander* und die *Benzidinprobe*. Im Sediment spärliche Zylinder. Stuhl nicht acholisch, frei von Blut. Die Probepunktion in der rechten Axillarlinie ergibt keinen Erguß. Genitale o. B. Im Lauf der Krankenhausbeobachtung mehrere Schüttelfröste und remittierendes Fieber. Die Kranke schläft viel, ist häufig verwirrt, leicht komatös. Trockene, faltige Haut, die im Verlauf der Beobachtung immer mehr ikterische Verfärbung annimmt. Zunehmender Verfall. Allmählich wird auch das Abdomen leicht aufgetrieben und die Lebergegend recht druckempfindlich. Kein Erbrechen. Keine Bauchdeckenspannung. Oberhalb des rechten Ligamentum Pouparti mandelgroße, harte, bewegliche Gebilde (geschwellte Lymphdrüsen?). Leichte Ödeme der Beine. Irreguläre Herzaktion. Zunehmender Ikterus. Koma. Tod.

#### *Anatomischer Befund.*

Mäßiger Ikterus. Geringer Ernährungszustand. Leichtes Ödem des rechten Beines. Hinter der linken Nebenniere im retroperitonealen Fettgewebe ein erbsengroßer Tumorknoten. Auch in anderen retroperitonealen Drüsen mäßig derbe, weiße Tumormassen. Am rechten Tubenwinkel ein kirschgroßes, zum Teil verkalktes Myom. Im Cavum Douglasii Tumormassen auf dem Bauchfell. Im Darm galliger Kot. Im Magen schwärzlicher Inhalt. Im übrigen Darmtraktus kein Ulcus oder Tumor sichtbar. Die Papilla Vateri ist für eine Sonde durchgängig. Die Gallenwege sind erweitert, die Gallenblase ist geschrumpft, aber ohne Steinbildungen. Der rechte Leberlappen ist kugelig vorgewölbt. An der Kuppe dieser Erhebung findet sich eine Öffnung, aus welcher sich Eiter entleert. Dieser Eiter ist schmutziggelb, grünlich und von üblem Geruche. Am linken Leberlappen finden sich sehr feste Adhäsionen, der Lappen selbst ist von derber

Konsistenz. Auf dem Schnitt zeigt sich im rechten Lappen ein gut gänseei-  
großer, buchtiger Absceß, an den nach links eine weißliche, derbe Verände-  
rung fast des ganzen linken Leberlappens angrenzt. Darin sind in Hohlräumen  
mehrere bis bohnen große Gallensteine vorhanden. Vom Lebergewebe selbst sind  
hier nur noch kleine Inselchen zu sehen. Rechts von dem Absceß ist das Leber-  
gewebe trüb und weich. Die Gallengänge sind erweitert, mit Galle gefüllt.  
Pankreas o. B.

#### *Anatomische Diagnose.*

*Carcinom des linken Leberlappens (cholangiocellularer Typus) mit intrahepa-  
tischen Gallensteinen und angrenzendem großen Leberabsceß. Parenchymatöse Hepa-  
titis mit Gallengangserweiterung. Tumormetastasen auf dem Bauchfell und in den  
retroperitonealen Lymphdrüsen. Obliteratio pericardii. Emphysema pulmonum.  
Hypostatische Pneumonie in beiden Unterlappen. Chronische interstitielle Nephritis.  
Uterusmyom mit Verkalkung.*

Die mir zur Untersuchung des Falles zur Verfügung stehenden Leberstückchen  
waren in Formol gehärtet. Es wurden aus verschiedenen Stellen Schnitte ange-  
fertigt, welche sowohl als Gefrierschnitte wie auch als Celluloidinschnitte mit Häma-  
toxylin-Eosin gefärbt wurden und ferner der Berlinerblaureaktion, Sudanreak-  
tion und der Bestschen Glykogenfärbung unterzogen wurden.

#### *Mikroskopischer Befund.*

Der Tumor hat ausgesprochen alveolo-tubulären Bau und liegt in ein außer-  
ordentlich breites, den Tumor an Masse übertreffendes Bindegewebslager einge-  
bettet. Die Zellen bilden drüsenartige, rundliche oder auch mehr längliche, oft  
verzweigte oder verschlungene Schläuche und rosettenartige Formen. Das Lumen,  
welches die Zellen in einer oder mehreren Reihen umstehen, erreicht oft größere  
Ausmaße und enthält meistens eine schollige, aus Zelltrümmern bestehende  
oder mehr homogene Detritusmasse. Neben solchen drüsenartigen Wucherungen  
finden sich auch breitere und schmalere, solide Zellsprossen. Auch sind kleine  
Gruppen von Tumorzellen isoliert zwischen die derben Bindegewebsfibrillen ein-  
gepresst, die wohl auch in den Lymphbahnen und Gefäßcapillaren zu wuchern  
scheinen. Die Geschwulstzellen sind mittelgroß, meist kubisch, ihre Grenzen fast  
durchweg unscharf, der Zelleib nur schwach mit Hämatoxylin färbbar, die Kerne  
dagegen stark hervortretend. Sie sind groß, blasig, rundlich, oval, auch spindelig,  
polymorph und erfüllen zu einem oder mehreren den ganzen Zelleib. Sie zeigen  
eine deutliche Struktur und enthalten oft zwei oder mehr dunkelblauschwarz ge-  
färbte Nucleoli. Manchmal enthält der Zelleib große Fettvakuolen. Mitosen sind  
nicht sehr reichlich. In größeren Geschwulstherden sind zentrale Gewebslücken  
vorhanden, die aber wohl künstlich durch Ausfallen beim Schneiden der Gefrier-  
schnitte entstanden sein dürften. Zentrale Nekrosen sieht man nur spärlich.

Außer diesen Tumornestern sind in dem Bindegewebe häufiger Gefäßquer-  
schnitte anzutreffen, deren Lumen durch die derben Faserzüge stark komprimiert  
ist, so daß von ihnen oft nur noch ein schmaler Spalt erkennbar ist, in welchem  
auch selten Tumorzellen liegen. Ferner finden sich auch oft stark erweiterte  
Gallengänge, die eigenartige Faltenbildungen und Windungen ihres Wandepithels  
zeigen. Der Epithelbelag dieser Gänge ist meistens vollkommen regelmäßig ge-  
baut, wird aber an manchen Stellen unruhiger, mehrreihig. Hier sind dann auch  
die Kernbildungen und Kernformen bunter, vielgestaltiger, ihre Lagerung im  
Zellprotoplasma unregelmäßiger, so daß man Zwischenstufen zwischen den völlig  
unveränderten Gallengängen und den echten Tumorbildungen in diesen Gebilden  
annehmen könnte. Manchmal sind auch die Gallengangsquerschnitte von einer  
manschettenförmig um dieselben gelagerten Bindegewebshülle umgeben, die ihrer-

seits Rundzellenanhäufungen in ihrer Umgebung zeigen. Solche Rundzelleninfiltrate finden sich im Bindegewebe häufiger und erreichen oft erhebliche Ausdehnungen. Oft sieht man auch im Bindegewebe kleine, schmale, gallengangähnliche, ein schmales Lumen enthaltende Gebilde, welche sich dichotomisch verzweigen.

Schließlich seien noch die kümmerlichen Reste von Leberzellgewebe erwähnt, die nur noch in Form kleiner Inseln in die Bindegewebsmassen hineinragen. Die Leberzellbälkchen sind besonders in der Peripherie stark verschmälert, atrophisch und durch schmale bindegewebige Septen auseinander gedrängt und komprimiert. So verlieren sie sich allmählich in dem Bindegewebsstroma. In den zentral gelegenen Abschnitten ist die normale Breite der Leberbälkchen noch mehr erhalten und das Interstitium hier von unveränderten Capillaren ausgefüllt. Die Struktur der Zellen selbst ist nicht wesentlich verändert. Die Kerne sind von normalem Bau, das Protoplasma fein gekörnt oder mehr homogen und enthält stellenweise Gallenpigment, daneben auch vakuolige Gebilde.

Eisenhaltiges Pigment ist weder in den Tumorzellen noch in den erhaltenen Leberzellen vorhanden. Ebenso ist die Sudanreaktion sowohl an den Tumorzellen wie auch an den Leberzellen negativ. Im Bindegewebsstroma liegen dagegen große, einzeln oder auch in Reihen hintereinander gelagerte Zellen, deren Protoplasma sich bei der Sudanreaktion mit leuchtend rot gefärbten Fetttropfchen gefüllt zeigt.

In den Metastasen hat der Tumor den gleichen Bau wie in den primären Herden der Leber. Histochemisch finden sich auch hier keine Anzeichen für eine funktionelle Tätigkeit der Tumorzellen.

#### *Zusammenfassung.*

Bei der 62jährigen ledigen Frau fand sich im Abdomen eine diffuse Aussaat von Geschwülstknötchen auf dem Bauchfell bis in das kleine Becken hinab, ausgehend von einem Carcinom des linken Leberlappens.

Im histologischen Bild war vor allem der Befund an den intrahepatischen, erweiterten Gallengängen lehrreich, die stellenweise regenerative Wucherungen, schließlich auch Stellen mit irregulärem Wachstum zeigten. Solche Bilder machen die in der Literatur häufiger ausgesprochene Vermutung verständlich, daß in solchen Bildungen Zwischenstadien zwischen den normalen ruhenden Gallengängen und dem eigentlichen Tumorgewebe zu erblicken seien.

*Ribbert* tritt zwar dieser Auffassung entgegen und schreibt in seiner Abhandlung „Das maligne Adenom der Leber“ (Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 37, 1909): „Sodann aber lehrt auch die Beschaffenheit des den primären (cholangiocellulären) Krebs aufbauenden Epithels seine Abkunft von den Gallengängen. Mit deren Zellen stimmen die seinen überein, oder sie lassen sich leicht auf sie beziehen, so daß man auch innerhalb der Leber, wo größere Gallengänge nicht mehr vorkommen, die Herkunft der Neubildung noch ausreichend feststellen kann. Selbstverständlich darf man aber nicht daran denken wollen, einen etwa vorhandenen Zusammenhang von Krebszellen mit mikroskopischen Gallengängen im Sinne einer Ableitung von ihnen aufzufassen. Denn diese Verbindungen würden stets von sekundärer Natur sein, zustande gekommen durch das Heran-

wachsen der Krebszellen an die Gallengangepithelien. Der in der Literatur mehrfach niedergelegte Versuch, auf diesem Wege die Genese des Carcinoms von den Gallengängen zu beweisen, ist völlig wertlos.“ Diese Auffassung *Ribberts* scheint sich auch in den histologischen Bildern dieses Falles bestätigt zu finden.

Manchmal schien die Geschwulst in den Gefäßbahnen zu wuchern. Ihr bösartiger Charakter erhellt aber ohne weiteres aus der reichlichen Tumoraussaat auf dem Bauchfell. Somit handelt es sich um ein seiner morphologischen Struktur nach cholangiocelluläres, primäres Carcinom der Leber. Irgendwelche Anzeichen für eine funktionelle Tätigkeit ließen sich nirgends auffinden.

Es bleibt noch zu erörtern, wie wohl der Absceß in der Leber entstanden sein mag, und welche Beziehungen zwischen dieser Absceßbildung und dem cholangiocellulären Carcinom bestehen. Als Ursache des Leberabscesses müssen wohl zunächst die intrahepatischen Gallenkonglomerate in Betracht gezogen werden, welche zu einer chronischen, phlegmonösen Entzündung der Gallengangswandungen, schließlich zur Mitbeteiligung des Leberparenchyms an diesem Entzündungsprozeß und endlich zur Absceßbildung führten. Diesen chronisch-hepatitischen Prozeß muß man auch bei der Erwägung der Entstehungsursache des Carcinoms in der Leber zugrunde legen, da hierin wohl die indirekte Veranlassung zur Tumorbildung zu suchen ist. Der Untergang des Leberparenchyms, welchen dieser chronische Prozeß herbeiführte, regte die Gallengänge zu reparatorischen, beziehungsweise regenerativen Wucherungen an, womit die Grundlage für die Tumorbildung gegeben war.

*Fall 5.* Frau Sofie M., 31 Jahre alt, aus Karlsruhe.

Gestorben am 24. X. 1919.

Obduktion am 24. X. 1919 (Professor von Gierke).

Privatsektion Nr. 86. 1919.

*Klinische Diagnose:* Primärer (?) Leberkrebs.

*Aus der Krankengeschichte:* Sonst stets gesund. Drei normal verlaufene Geburten. Seit März 1919 in der rechten Bauchseite eine sich rasch vergrößernde Geschwulst bemerkt, die seit Mitte Juni der Kranken heftige Schmerzen verursachte. Dabei zunehmendes Schwächegefühl und Mattigkeit. Bei der Krankenhausaufnahme am 31. VI. 1919 läßt sich ein kindskopfgroßer, harter und höckeriger Tumor unter der Leber fühlen, welcher bis in die linke Bauchhälfte hinüberreicht und nicht verschieblich ist. In der Bauchhöhle freies Exsudat. Leichter Ikterus. Bei der am 7. VIII. 1919 vorgenommenen Probelaaparotomie findet sich im Bauch eine große, von der Leber ausgehende Geschwulst. Wegen rasch zunehmenden Ascites am 29. IX. Punktion. Es entleeren sich 3 l klare Flüssigkeit. Die gleiche Menge wird noch einmal am 13. X. abgelassen. Hochgradige Ödeme der Beine. Rascher Verfall. Tod.

#### *Anatomischer Befund.*

Grazil gebaute, magere Frau mit leichtem Ikterus. Bauch unregelmäßig vortrieben. Beine leicht ödematös. Die Bauchhöhle scheint fast ganz ausgefüllt von der enorm vergrößerten Leber, die mit gelblichen und weißlichen Tumormassen

durchsetzt ist. Oberfläche ist durch zahllose, zum Teil leicht gedellte, aber nur wenig prominierende Geschwulstknoten etwas uneben. Kapsel zum Teil verdickt und fein fibrinös belegt. Deutlich erkennbare Schnürfurche. Freie Flüssigkeit ist nur in geringer Menge, knapp 300 ccm, in der Bauchhöhle vorhanden. Die linke Lunge zeigt einige subpleurale, weiße Geschwulstknotchen. Auf der rechten Pleura zahlreiche, zum Teil in netzförmigen Strängen angeordnete Geschwulstknotchen sowie im untersten, mit dem Zwerchfell verwachsenen Teile einige bis haselnußgroße, derbe, weiße Tumorknoten. In den wenig vergrößerten Bronchialdrüsen einige Tumoreinsprengungen. Die rechte Pleura costalis zeigt dem Rippenverlauf entsprechende, aus kleinen Knoten zusammengesetzte, bis dattelgroße Geschwulstmassen. Im retroperitonealen Gewebe zahlreiche, bis dattelgroße, mit harten Geschwulstmassen durchsetzte Lymphdrüsen. In der Nachbarschaft des Pankreas gegen die Drüsensubstanz andrängende krebsige Lymphdrüsen. Die Leber beträchtlich vergrößert, 31 cm hoch, 30 cm breit und 15 cm dick. Gewicht mit anhängendem Magen und Pankreas 6100 g, so daß auf die Leber allein gut 5500 g zu rechnen sind. Sie reicht nach unten bis an den rechten Darmbeinkamm und nach links bis in die Zwerchfellkuppe. Linker Leberlappen nur faustgroß, enthält mehrere bis walnußgroße, weiße, ziemlich scharf begrenzte Tumorknoten zwischen dem gelbgrünlichen, deutlich Läppchenzeichnung zeigenden Lebergewebe. Der sehr große rechte Leberlappen zeigt an der Oberfläche zahllose, weiße, nur wenig hervorragende Geschwulstknoten, zum Teil mit leichter zentraler Vertiefung. Sie fließen besonders im unteren Teil des Schnürlappens sowie geringer im oberen rechten Abschnitt zu zusammenhängenden großen Tumormassen zusammen. Auf Horizontalabschnitten zeigt der Schnürlappen im unteren Teile unscharf zusammengefloßene, weiße Tumormassen, die vielfach noch eine Zusammensetzung aus Knoten erkennen lassen und zwischen sich nur spärliche Züge Lebergewebes enthalten. Auch die Knoten sind wieder aus kleineren, weißen, etwa erbsengroßen, unscharf begrenzten Knötchen zusammengesetzt. Im Zentrum der größeren Knoten sind derbere, grauweiße, mit kleinen, zackigen, gelben Nekrosen durchsetzte Stellen vorhanden. Nach der Schnürfurche zu werden die Knoten spärlicher und mehr einzelstehend, ebenso sind sie im unteren Teil des rechten Lappens oberhalb der Schnürfurche relativ spärlicher, während sie im oberen Teil des rechten Lappens, besonders nach rechts zu, wieder zahlreicher und größer sind, so daß dort bis apfelgroße Herde gebildet werden, die auch wieder zentral derber, grauweiß und mit kleinen zackigen Nekrosen durchsetzt sind, während sie an der Peripherie durch zahlreiche weiße Knoten gewellt erscheinen. Das Lebergewebe dazwischen ist zum Teil zu dünnen Zügen von bräunlich-grünlicher Farbe zusammengedrückt. Wo größere Massen von Lebergewebe stehengeblieben sind, ist die Läppchenzeichnung deutlich erkennbar und von gelblich-bräunlicher Farbe. Man erkennt auch darin noch eine große Anzahl kleinster Tumorknötchen. Die untere Hohlvene und Pfortader sind mit der tumordurchsetzten Leberoberfläche und den metastatisch erkrankten Lymphdrüsen verwachsen, umgestaltet und zusammengedrückt. Ihre Wand ist aber nirgends durchwachsen, die Intima ist überall glatt. In dem Lumen der Gefäße findet sich flüssiges Blut. Auch auf der Leberschnittfläche sind die Gefäßlumina ohne Geschwulstverstopfung. Knochensystem von außen ohne Veränderungen. Sternum, Wirbel, Rippen und Beckenschaufeln mit sehr fester Knochensubstanz und ohne Metastase.

#### *Anatomische Diagnose.*

*Primärer Leberkrebs (cholangiocellulärer Typus, wahrscheinlich im Schnürlappen entstanden) mit starker, knotiger Krebsausbreitung in der ganzen Leber. Geschwulstmetastasen in den retroperitonealen und periportalen Lymphknoten, in der Pleura, besonders rechts und im rechten Unterlappen. Geringer Ikterus.*

*Mikroskopischer Befund.*

Die Geschwulstknoten zeigen bei schwacher Vergrößerung manchmal radiär angeordnete Züge von teils schlauchförmigen, teils soliden schmalen Zellsträngen, welche, durch breitere Bindegewebssepte eingesäumt, größere Tumornester bilden. In den Bindegewebszügen finden sich hier und da kleinere Rundzelleninfiltrate. Auch zwischen den einzelnen alveolär und tubulär geformten Krebszellzügen ist ein feines, zartes Bindegewebsstroma sichtbar, das stellenweise jedoch auch die Breite der einzelnen Krebsalveolen erreicht. So wechseln Stellen von ganz dicht in- und aneinandergedrängten Krebszapfen ab mit solchen, an denen die Krebszellstränge durch breite Bindegewebsstraßen voneinander getrennt und spärlicher liegen, bis sie schließlich nur noch als kleine, sandbankähnliche Nester aus den breiten Bindegewebszügen hervortreten. Die mittleren Teile der größeren Krebsknoten sind vielfach nekrotisch zerfallen. Häufiger sind in solchen Nekrosen deutliche Cholesterinlücken erkennbar. Die Carcinomzapfen bestehen stellenweise aus soliden, längsoval oder auch rundlich geformten, oft auch S-förmig geschlungenen Zellkomplexen. Diese zeigen sich bei starker Vergrößerung als aus verschieden großen, kubischen und zylindrischen, teils nur kleine, teils auch sehr große, chromatinreiche, den ganzen Zelleib nahezu ausfüllende, vielgestaltige Kerne besitzenden Zellen zusammengesetzt. Mitosen sind nur spärlich vorhanden. An den weitaus überwiegenden Stellen ist das Geschwulstparenchym dagegen nicht solid, sondern tubulär, drüsengangartig gebaut. Hier umrahmt ein meist einschichtiges, hohes zylindrisches, oft aber auch mehr kubisches, niederes Epithel ein drüsengangähnliches Lumen, das je nach der Schnittrichtung, in welcher die Gänge getroffen sind, längliche, gewundene oder mehr rundliche Formen hat. Die Lichtung dieser Lumina ist meist viel größer als der Durchmesser des sie umsäumenden Epithels. Die Röhren sind leer und ebenso pigmentfrei wie die Tumorzellen selbst.

Die Abgrenzung der Geschwulstknoten gegen das Lebergewebe hin ist recht verschiedenartig. Einmal schiebt sich zwischen beide eine ziemlich breite Zone kernarmen Bindegewebes ein, dann finden sich Stellen, wo der Krebs bis dicht an die Leberzellbalken vorgedrungen ist und diese in konzentrischer Schichtung vor sich her zusammengedrückt und abgeplattet hat. An wieder anderen Stellen fehlt die konzentrische Abplattung der Leberzellbalken. Hier geht das Tumorgebiet beinahe unmittelbar in das anscheinend unveränderte Lebergewebe über. Und an solchen Stellen finden sich histologische Bilder, welche an die von *Heukelom* aufgestellte Theorie der sogenannten Übergangsbilder erinnern. Die braungelbe, feinkörnige Pigmentierung der Leberzellen läßt aber doch eine scharfe Scheidung von den pigmentlosen, blassen Tumorzellen zu. Manchmal gestaltet sich das Wachstum des Tumors so, daß schmale Krebszellen in den Capillaren zwischen den einzelnen Leberzellbalken vordringen.

Die histochemische Untersuchung des Primärkrebses und der Metastasen ergab folgendes: Während die Zellen der noch erhaltenen Leberzellbalkchen sich ziemlich reichlich mit Glykogen beladen hatten, waren die Tumorzellen völlig glykogenfrei. Das gleiche Verhalten zeigten sie bei der Prüfung auf Eisen- und Fettgehalt. Die Cholesterinlücken in den Nekroseherden wurden bereits erwähnt und werden später noch zu besprechen sein. Die Zellen der Metastasen boten ebenfalls keine Anhaltspunkte bezüglich einer besonderen funktionellen Wirksamkeit.

Die Metastase in der Pleura dagegen zeigte in morphologischer Beziehung insofern etwas ganz Eigenartiges, als in ihr die Krebszellen stellenweise den drüsigen Bau des Primärtumors aufgeben, um sich zu größeren Zellflächen ohne jegliches Bindegewebsstroma, wohl aber mit deutlicher Capillarisation zusammenzulagern, welche auf den ersten Blick einen durchaus der Leberstruktur ähnlichen Charakter haben.

*Zusammenfassung.*

Die 31jährige Frau erkrankte an einer rasch wachsenden Geschwulst in der rechten Bauchseite mit Ikterus und Ascites. Die Probelaпарotomie ergibt einen mit großer Wahrscheinlichkeit primären Lebertumor. Bei der Sektion findet sich eine übermäßig vergrößerte, mit Geschwulstknoten durchsetzte Leber, wobei sich an der Geschwulstbildung vorwiegend der rechte, mit einer Schnürfurche behaftete Leberlappen beteiligt. Ferner fanden sich Geschwulstknoten in den regionären Lymphdrüsen sowie auf beiden Pleuren. Am Knochensystem konnten trotz genauester Untersuchung keine Geschwulstknoten nachgewiesen werden.

Mikroskopisch erweist sich der Tumor in der Leber als ein vorwiegend schlauchförmige Wucherungen bildendes Carcinom, als dessen primärer Sitz die Leber anzusprechen ist. Die histochemische Prüfung fördert bezüglich der Eisen- und Glykogenreaktion nichts zutage, was für eine spezifische Funktion der Geschwulstzellen sprechen könnte. Diese scheinen, wenn solche bei dieser Tumorform überhaupt vorhanden waren, von vornherein am meisten gelitten zu haben. Dagegen scheint eine gewisse Cholesterinverarbeitung in dem Tumor stattgefunden zu haben, worauf die Lücken in den Nekroseherden, welche durch krystallinische Cholesterinausfällungen entstanden sind, hindeuten. Jedenfalls legt dieser Befund die Vermutung sehr nahe, daß der Tumor an der Cholesterinstoffwechsel teilgenommen hat. Bei dem Dunkel, welches an sich noch über der Cholesterinproduktion in der Leber selbst liegt, ist es naturgemäß noch weniger ersprießlich, irgendwelche sicheren Schlußfolgerungen aus diesem Befunde zu schließen. Bemerkenswert ist, daß eine diffuse Vermehrung des Bindegewebes im Leberparenchym selbst nicht besteht. Auch Gallengangs-wucherungen sind nicht in nennenswertem Maße vorhanden. Dagegen finden sich in den Gefäßquerschnitten häufig Tumorthromben, auch in den intertrabekulären Capillaren tauchen oft plötzlich Tumorzellen auf.

Was aber diesem Fall unser besonderes Interesse zuwendet, das ist das sehr bemerkenswerte Verhalten der Geschwulstherde in den Metastasen der Pleura und der periportal en Lymphdrüsen. Während nämlich die primären Herde ausnahmslos rein tubuläre Bildungen mit oft weiten Drüsenlumina hervorgebracht haben, finden sich in den Metastasen neben diesen gallengangsartigen Schlauchbildungen, die stellenweise Schleim produzieren, auch große solide Geschwulstzellkomplexe, in die hinein eine endotheliale Capillarisation erfolgt. Diese Capillarisation ist am Rande der soliden Zellverbände deutlicher und stärker ausgeprägt als im Innern derselben, ein Zeichen, daß die Zellen vom Rande aus capillarisiert werden. Dieser solide, komplexe Zelltypus entsteht derart, daß zunächst kleine solide Zell-

sprossen gleichsam in das Lumen der schlauchartigen Bildungen hineinwachsen, schließlich größere Ausmaße annehmen, das Lumen ganz erfüllen und ausstülpfen. Solche zusammenhängende Verbände sind dann vollkommen leberähnlich, wobei sich auch der Charakter der Tumorzellen sehr deutlich dem der Leberzellen nähert, während die Zellen, welche die Schlauchbildungen aufbauen, cholangiocellulären Charakter beibehalten. In seinem fertigen Bilde macht dann dieser Tumorzelltypus den Eindruck eines hepatocellulären Carcinoms. Bemerkenswert ist ferner noch, daß sich in den kleineren Metastaseherden der Pleura nur der cholangiocelluläre Typus findet, während der hepatocelluläre erst in den größeren, älteren Metastasen hervortritt. So könnte man — betrachtet man das histologische Bild der Pleurametastase allein — im Zweifel sein, ob man es hier mit einem Tumor zu tun hat, welcher zunächst hepatocellulären Charakter hatte und dann in die cholangiocelluläre Form übergang, oder ob der letztere Typus das primäre und der Leberzellcharakter der Geschwulst das sekundäre ist. Schließlich könnte man auch zu der Annahme kommen, beide Formen lägen auch in der primären Geschwulstbildung in der Leber vor. Diesem Zweifel wird man bei dem vorliegenden Falle dadurch enthoben, daß der Tumor in der Leber ausschließlich zylinderezellige Drüsenschläuche mit bindegewebigen Stroma vom Typus des cholangiocellulären Carcinoms bildet, während erst in der größeren Pleurametastase der hepatocelluläre Typus mit capillarem Interstitium zur Ausbildung kommt.

Wir haben also in diesem Fall die einwandfreie Kombination des cholangiocellulären (*Goldzieher*), tubulären (*Fischer*) Geschwulstmodus mit dem hepatocellulären, bzw. trabekulären Typus in der Metastase eines primär rein cholangiocellulären Carcinoms der Leber. Ein zunächst vielleicht sonderbarer Befund, dessen Erklärung aber bei folgenden Erwägungen keinen Schwierigkeiten mehr begegnen dürfte.

Zunächst möchte ich auf entwicklungsgeschichtliche Tatsachen zurückgreifen. *Bonnet* schildert den Hergang der Entwicklung der Leber folgendermaßen: „Die erste Anlage der Leber senkt sich in Form einer rinnenförmigen, longitudinalen Ausstülpung der vorderen Darmwand in das Mesenchym des ventralen Darmgekröses ein. Die Wand dieser Leberrinne verdickt sich zum Leberwulst und reicht vom hinteren Herzende bis zum vorderen Rand des Darmnabels. Bei den Wirbeltieren sprossen aus dem Leberwulst ein kranialer Schlauch, die spätere Leber und ein caudaler, die Anlage der Gallenblase und des Ductus choledochus, hervor. Die Drüsensubstanz der Leber entsteht dadurch, daß die Wand des Leberschlauches Hohlknospen oder solide Fortsätze in die lockere Binde substanz des ventralen Magengekröses hineintreibt, die dann entweder zu Röhren oder zu soliden Zellsprossen auswachsen. Durch sekundäre Sproßbildung entsteht ein Netzwerk solider Zell-



balken.“ Die Tumorbildung unseres Falles gibt in der Metastase gewissermaßen den eben geschilderten entwicklungsgeschichtlichen Vorgang der Leberbildung im pathologischen Wachstum getreu wieder. Auch hier sehen wir von den cholangiocellulären Schläuchen solide Zell sprossen in das Lumen der Drüsenschläuche einwuchern und schließlich zu großen Komplexen zusammenfließen, die, was besonders hervorgehoben zu werden verdient, von einem feinen capillaren Stroma durchzogen werden. Es wird ja mit vollem Recht von mehreren Autoren, vor allem *Wegelin*, *Yamagiwa*, *Goldzieher* und *von Bokay*, darauf hingewiesen, daß eines der Hauptunterscheidungsmerkmale zwischen den Gallengangszellen- und den Leberzellcarcinomen das Stroma darböte. Der Leberzellkrebs besäße demnach nur ein von einem Capillarnetz zusammengesetztes Stroma, während das Interstitium der cholangiocellulären Krebse sich aus einem alveoläre Strukturen formenden Bindegewebe zusammensetze. Diese Auffassung vertritt auch *Ribbert*, der behauptet, das maligne Leberadenom bestünde aus wuchernden Leberzellabkömmlingen und Blutgefäßen, während bei dem cholangiocellulären Carcinom auch das Bindegewebe eine Rolle spiele, und *Yamagiwa* behauptet, daß die Gallengangskrebse niemals ein Stroma besäßen, welches aus Capillaren bestünde, während umgekehrt die Beziehungen der Leberzellen zu den Capillaren die am längsten beibehaltene Eigenschaft der Geschwulst sei, wenn auch schon durch Anaplasie der Tumorzellen selbst die Ähnlichkeit in der morphologischen Struktur mit den Leberzellen, geschweige denn ihre Fähigkeit, Galle zu bilden, verloren gegangen sind. Diese Fähigkeit der Galleproduktion konnte ich in den Leberzellsprossen der Pleurametastase nicht feststellen, auch sonst sprach nichts für eine spezifische Stoffwechselfunktion. Wohl aber war die morphologische Struktur des Gesamtkomplexes, wie auch der einzelnen Zellen in der Pleurametastase durchaus leberähnlich. Es erhellt aus diesen Ausführungen zur Genüge, daß es sich in dieser Metastase um ein echt hepatocelluläres Gebilde handelt. Und wenn auch *Fischer* aus der Struktur des fertigen Tumors nur mit der größten Vorsicht einen Rückschluß auf seine Entstehung gezogen haben will und *Winternitz* meint, daß das Aussehen, die gröbere Struktur der Zellen nur beschränkten Wert für die Beurteilung ihrer Herkunft besitze, so glaube ich doch aus der Art, wie sich die beiden für die Genese der primären Lebercarcinome so grundlegenden Zelltypen in der Metastase eines einheitlich cholangiocellulär gebauten primären Lebertumors nebeneinander vorfinden, zu dem Schluß berechtigt zu sein, daß wir es mit einem cholangiocellulären Krebs zu tun haben, welcher in seinen Metastasen eine Kombination der beiden fundamentalen cholangiocellulären und hepatocellulären Typen vereint und somit die nahen Beziehungen dieser beiden Formen aufs deutlichste aufweist.

Keineswegs handelt es sich in dem vorliegenden Falle um ein bisher völlig unbeschriebenes und unbekanntes Vorkommnis. So scheint mir sogar eine gewisse Ähnlichkeit dieses Falles mit dem von *Fischer* im Jahre 1903 beschriebenen Fall 3 zu bestehen, bei welchem es sich ebenfalls um eine Kombinationsform von leberzellähnlichen und gallengangsepithelähnlichen Tumorpartien handelt, so daß man die Geschwulst nach der Auffassung des einen Autors als hepatocellulären, nach der der anderen, zu welchen *Fischer* selbst sich bekennt, als cholangiocellulären Krebs bezeichnen könnte. Der Fall *Fischer* unterscheidet sich jedoch von meinem Falle dadurch, daß schon in der Leber selbst die beiden Tumorzellformen nebeneinander hergingen, während mein Fall den ihn auszeichnenden Vorzug besitzt, daß erst in den größeren Pleurametastasen dieser Kombinationszustand eintritt und wir aus dem tatsächlichen Befund des Auswachsens von Leberzellsprossen in das Lumen der gallengangähnlichen Drüenschläuche erst in der Metastase wichtige Schlüsse bezüglich des Wachstums der Geschwulst zu ziehen instand gesetzt sind.

Der von *M. B. Schmidt* beschriebene Fall besitzt noch mehr Ähnlichkeit mit meinem Falle. Ich werde am Schlusse meiner Ausführungen noch näher auf diesen Fall einzugehen haben.

*Herxheimer* führt im Jahre 1906 in seiner Arbeit über das primäre Lebercarcinom gelegentlich der Besprechung der Ableitung dieser Tumoren eine genetische Verwandtschaft zwischen Leberzellen und Gallengangsepithelien an, wobei er es aber für ausgeschlossen hält, daß die Leberzellen sich mittels einer Carcinomumwandlung in Gallengängen gleichende Tubuli mit hohem Epithel verwandeln könnten. So folgert auch *Fischer* aus dem balkigen und medulären Bau der Metastasen, welche stets den vom Mutterboden am weitesten entfernten Bau aufwiesen, daß die soliden Zellmassen das Endglied, die tubulären ein früheres Stadium der Geschwulst darstellen, daß also ein solches Carcinom nicht aus Leberzellen hervorgehen könne, sondern die Tubuli von den Gallengängen abstammten.

Diese Beweisführung *Fischers* und *Herxheimers* scheint durchaus verständlich und trifft auch für meinen Fall zu. Auch hier muß es sich um einen primär aus den Gallengangsepithelien entstammenden Tumor handeln, und es scheint auch mir recht unwahrscheinlich, daß, wie auch *Herxheimer* betont, eine derartig gebaute Geschwulst etwa von den Leberzellen hergeleitet werden könnte. Ich deute jedoch die Kombinationsvorgänge in der Metastase so, daß sich die gallengangähnlichen Schlauchbildungen hier, gewissermaßen im Naturexperiment, ihrer in der Entwicklungsgeschichte bestimmten und festgelegten Wachstumsfunktionen erinnern und so Leberzellsprossen zu bauen und anzulegen beginnen. Diesen Vorgang könnte man auch dazu in Parallele setzen,

daß auch bei Tumoren der Schilddrüse die Metastasen wieder mehr schilddrüsenähnlichen Bau gewinnen können, einen Vorgang, den man wohl auch als „Wendung zum Besseren“ bezeichnet hat.

Daß es auch vorkommen kann, daß der primäre Tumor leberzell-ähnlich ist und die Metastasen dieses Tumors tubuläre Bildungen aufweisen, beweist eine Beobachtung *Wegelins*, der gerade in den Metastasen die schönsten Schlauchformen sah. *Fischer* und *Herzheimer* bestreiten jedoch, daß es sich hierbei um eine Entwicklung von Gallengangsgebilden aus leberzellähnlichen Formen handeln könne.

*Theodorow* bespricht ebenfalls im Jahre 1908 die Möglichkeit des Vorkommens und „die Schwierigkeit der Deutung jener Tumoren, deren Aufbau nicht vollständig mit einem der beiden Typen übereinstimmt, in welchem vielmehr Anteile mit ausgesprochen tubulärem Aufbau mit solchen wechseln, welche aus soliden Zellhaufen vom Charakter der Leberzellen bestehen. Derartige Fälle fanden daher auch bereits die Deutung, daß beide Arten von Leberkrebsen, Leberzellcarcinome und Gallengangscarcinome, in einem Fall vereinigt sind (*Thorel, Polak-Daniels, Fraser*)“. Und er fährt fort: „Bei der Beurteilung dieser Frage wäre vor allem an die Regenerationsvorgänge in der Leber zu erinnern, welche das eine Mal mit direkter Neubildung von Leberzellen, das andere Mal mit der Entwicklung von Leberzellen aus Zellschläuchen einhergehen kann. Auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen stehen wohl die meisten Autoren auf dem Standpunkt, daß bei den unter mannigfachen pathologischen Bedingungen auftretenden Gallengangswucherungen aus dem Gallengangsepithel sich Leberzellen differenzieren können (*Marchand, Ströbe, Meder, Paltauf*). Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse erscheint es leicht erklärlich, daß bisweilen Carcinome, welche von den Leberzellen abstammen, gleichzeitig den Charakter von Gallengangscarcinomen aufweisen.“ Diese Schlußfolgerung *Theodorows* halte ich mit *Herzheimer* und *Fischer* nicht für richtig, vielmehr glaube ich, daß bei einer Kombination beider Zelltypen die cholangiocellulären Carcinomtypen stets als die primäre Tumorbildung aufzufassen sind, welche dann ihrerseits sehr wohl imstande sind, hepatocelluläre Formen zu bilden. Jedenfalls glaube ich aus dem histologischen Bild meines Falles den sicheren Beweis für meine Annahme herauslesen zu dürfen. Den umgekehrten Vorgang kann ich nicht beweiskräftig bestreiten, halte ihn jedoch zum mindesten für sehr unwahrscheinlich.

*Fall 6.* Anna K., 27 Jahre alt. Verheiratet. Karlsruhe.

Gestorben am 15. VI. 1914, 6 Uhr vormittags.

Obduktion am 16. VI. 1914, 10 Uhr vormittags (*Egle*).

Chirurgische Sektion Nr. 55. 1914.

*Klinische Diagnose:* Hepatitis chronica? Cirrhosis hepatis hypertrophica? Carcinoma hepatis? Ikterus. Cholämie. Nephritis. Hypostasis pulmonum.

*Aus der Krankengeschichte.*

Vor 3 Wochen normaler Partus, im ganzen bisher 7 mal geboren. Während des Endes der letzten Schwangerschaft öfter Druckgefühl und Beklemmung in der rechten Oberbauchgegend. Zunahme der Beschwerden, fortdauernde Atemnot, Erbrechen veranlassen die Kranke, das Krankenhaus aufzusuchen. Leichte Somnolenz, frequente Atmung und Pulsbeschleunigung. Systolisches Geräusch an der Herzspitze. Ikterus. Reduzierter Ernährungszustand. In dem stark aufgetriebenen Abdomen großer, von der Leber ausgehender Tumor, welcher von der linken Axillarlinie unterhalb des Rippenbogens bis in die rechte Beckenschaufelgegend zu fühlen ist. Oberfläche des Tumors, der derbe Konsistenz hat, ziemlich glatt. Im Harn Eiweiß und Bilirubin. Im Sediment Leukocyten. Harnmenge 800—900 ccm. Unter zunehmender Benommenheit Exitus.

*Anatomischer Befund.*

Kleine, stark abgemagerte, weibliche Leiche. Ikterische Hautfarbe. Leib etwas aufgetrieben, rechts mehr als links. Beim Eröffnen der Bauchhöhle entleeren sich ca. 1000 ccm gallige Flüssigkeit. Die Leber ist hochgradig vergrößert, 32 : 24 : 15 cm, ganz von erbsengroßen bis apfelgroßen Knoten durchsetzt. Der untere Rand zieht von der linken Mamillarlinie bis zur rechten Beckenschaufel. An der Oberfläche der Leber kuppenartig vorspringende Knoten der verschiedensten Größe ohne Nabelbildung, zum Teil einzelstehend, zum Teil zusammenliegend. Auf dem Schnitt sind diese Knoten stark gelb, manchmal radiäre Strahlung aufweisend. Einzelne Knoten sind mehr weiß und fibrös. Die größten Knoten liegen im rechten Leberlappen, die Unterfläche desselben stark vorbuckelnd. In den größten Knoten findet sich ein zentraler Zerfall mit Hämorrhagien, bei einzelnen auch blutige Durchtränkung des umgebenden Lebergewebes. Im allgemeinen sind die Knoten scharf gegen das Lebergewebe abgetrennt und von weicher, bröckeliger Konsistenz. Die regionären Lymphdrüsen sind makroskopisch frei von Metastasen. Die Vena portae ist ebenfalls frei von Geschwulstthromben. Das Lebergewebe selbst ist stark ikterisch und schlaff.

*Anatomische Diagnose.*

*Primäres Carcinom der Leber (hepatocellularer Typus) mit Aussaat der Tumorknoten in der Leber. Keine entfernteren Metastasen. Status puerperalis. Parenchymatöse Trübung der Nieren.*

An dem noch vorhandenen Leberstück, welches mir zur Untersuchung zur Verfügung stand, ist die Oberfläche im allgemeinen glatt, braunrot. Im Bereich des linken, wie auch an den abhängigen Partien des rechten Leberlappens ist die Oberfläche durch besonders links dichtstehende, 3—15 mm große, rundliche, auf ihrer Kuppe stellenweise etwas abgeplattete Knoten vorgebuckelt. Einzelne dieser Knoten zeigen auf dem Schnitt ein braunschwarz gefärbtes Zentrum. Bald solitär, bald mehr in Gruppen stehende, bunt in- und aneinandergefügte Knoten von oft bis zu 2 cm Durchmesser durchsetzen diffus das Leberparenchym und lassen nur noch geringe Reste komprimierten Lebergewebes zwischen sich. Daher besonders im rechten Leberlappen große Geschwulstzentren, während auf der Schnittfläche des linken Leberlappens die Tumorknoten kleiner sind und mehr vereinzelt stehen. Hier erreichen die größten Knoten nur einen Durchmesser von 8—10 mm. Die Abgrenzungen der Geschwulstknoten gegen das Leberparenchym hin verlaufen sehr scharf, an den kleinen Knoten kreisrund, an den größeren Geschwulst-knoten in phantastisch girlanden- und arkadenartig gezogenen Linien. Viele, besonders die tiefer in das Lebergewebe eingebetteten Tumorknoten zeigen ein hämorrhagisch verfärbtes oder nekrotisches Zentrum, während die oberflächlichen

Knoten frei von Nekrose sind. In dem unteren und seitlichen Abschnitt des rechten Leberlappens findet sich ein besonders großer, 6 cm im Durchmesser betragender, kreisrunder, vollkommen hämorrhagischer Knoten. Das übriggebliebene Lebergewebe ist hell- bis dunkelbraunrot und zeigt eine glatte Schnittfläche. Eine deutlichere Läppchenzeichnung ist nicht erkennbar.

#### *Mikroskopischer Befund.*

Die Geschwulst zeigt mikroskopisch einen aus scharf umschriebenen größeren und kleineren Knoten zusammengesetzten Bau. Die Tumorknoten grenzen meist dicht an das Lebergewebe an, nur selten eine kapselartige bindegewebige Abgrenzung gegen das anliegende, im allgemeinen aus abgeplatteten Zellbalken bestehende, zusammengepreßte Lebergewebe. Der Tumor selbst ist vorwiegend trabeculär gebaut. Die einzelnen Trabekel sind manchmal recht schmal, aus nur 2 Reihen von Zellen zusammengesetzt, meistens aber erreichen die Geschwulsttrabekel eine erheblichere Breite, und es bestehen in ein und demselben Tumorknoten fließende Übergänge zu solchen Bildern, in denen die Zellen ihre Balkenstruktur aufgeben, unförmige Zellinseln bilden und sich zu dicht gefügten Komplexen zusammenlagern. Hier vermißt man dann auch das die einzelnen Geschwulstbälkchen voneinander trennende endotheliale Stroma. Die zentralen Abschnitte sind häufig abgestorben und von Blutungen durchsetzt. Größere Drüsenlumina sind in den Zelltrabekeln nicht vorhanden. Dagegen sind an einzelnen Stellen die Tumorzellen so gelagert, daß sie ein feines, quergetroffenes, rundliches Lumen umsäumen, in welchem häufiger ein gelblich-grüner, die Lichtung des Lumens vollkommen ausfüllender Tropfen liegt. Ob es sich dabei um ein Sekretionsprodukt der Tumorzellen oder gar um Gallesekretion handelt, läßt sich nicht mit Sicherheit beweisen. Jedenfalls stimmen die gelbgrünen, häufiger auch im Zelleib liegenden Tropfen und Ästchen morphologisch vollkommen mit den bekannten sog. Gallenthromben überein. Dieses Pigment ist eisenfrei. Auch sonst ist mit der *Perlsschen* Berlinerblaumethode nirgends eisenhaltiges Pigment nachweisbar. Manchmal finden sich zwischen den Trabekeln der Geschwulstzellen längs und quer getroffene, oft ziemlich beträchtliche Kaliber erreichende Spaltbildungen, deren Wände von einem feinen Endothel bekleidet sind, so daß der Tumor ein beinahe schwammiges Aussehen gewinnt. Ein besonderer Inhalt ist in diesen Endothelschläuchen nicht erkennbar.

Die Tumorzellen selbst sind durchaus leberzellähnlich. Die meist zentral gelagerten Kerne sind größtenteils rundlich, nur gelegentlich mehr zackig und größer; nur wenig Mitosen.

Das makroskopisch schlaffe, hell bis dunkelbraunrote, nur undeutliche Läppchenzeichnung aufweisende Lebergewebe zeigt nur noch hier und da die radiäre Anordnung der Leberbälkchen um eine Zentralvene, im allgemeinen aber ist ihre Lagerung ziemlich unordnungs- und regellos. Um die Tumorknoten sind die Bälkchen zu dicht gefügten, konzentrisch geschichteten, schmalen, atrophischen Zellzügen zusammengepreßt, so daß dieselben kaum noch eine Ähnlichkeit mit dem Leberparenchym besitzen, der in schroffem Gegensatz hierzu bei den die Kompression bewirkenden Geschwulstzellen noch viel mehr Ausdruck verliehen ist, so sehr, daß man manchmal meinen könnte, es gerade bei den letzteren mit echten Leberzellen zu tun zu haben. Kleine Adenomknoten tauchen manchmal ganz unvermittelt oder aber im Anschluß an Gefäßcheiden mitten im Lebergewebe auf, dringen konzentrisch gegen dasselbe vor und schmiegen sich dann eng an die Leberzellen an. Solche Bilder machen den Eindruck, als ob es sich um embolisch entstandene Wucherungen handelt. Auch die intertrabekulären Capillaren des Lebergewebes erscheinen unregelmäßig und bilden ein wirres Netzwerk zwischen den ebenso durcheinandergewürfelten Leberzellen, die von ihnen stellenweise

stärker auseinandergedrängt werden. Auch die nicht von Adenomknoten befallenen Leberbezirke zeigen eine gewisse, wenn auch geringgradige Atypie, die jedoch an manchen Stellen der des eigentlichen Tumors mindestens gleichkommt. Sie zeigt sich besonders in Gestaltveränderungen der Zellen und Kerne sowie veränderter Färbbarkeit. Besonders ausgesprochen finden sich diese Veränderungen an solchen Stellen, wo Lebergewebe zwischen zwei Adenomknoten eingesprengt liegt. Was jedoch die beiden Zelltypen grundlegend voneinander trennt und unterscheidet, sind die färberischen Eigenschaften des Zellprotoplasmas. Die Tumorzellen färben sich dunkler mit Hämatoxylin, die Leberzellen dagegen behaupten bei allen färberischen Maßnahmen ihr typisches, hellbräunliches Kolorit. Zu dieser Eigenschaft gesellt sich weiter als Unterscheidungsmerkmal das braune Abnutzungspigment, das in den Geschwulstzellen fehlt, während an ihnen oft grünliche, an Gallenfarbstoff erinnernde Tröpfchen erkennbar sind. Auch von Vakuolenbildungen ist weder in den Tumorzellen noch in den Leberzellen selbst etwas zu sehen. Erwähnenswert ist ferner noch, daß in dem Leberparenchym nirgends eine Bindegewebsvermehrung nachweisbar ist, welche evtl. zu einem Umbau des Lebergewebes und zur Bildung von Pseudacini geführt haben könnte. Ebenso wenig sind Gallengangsproliferationen wahrzunehmen. Die größeren Pfortaderäste sind frei von Geschwulstthromben.

#### *Zusammenfassung.*

Wir haben es bei der 27jährigen Frau mit Tumorbildungen in der Leber zu tun, die nirgends sonst im Organismus zu Geschwulstbildungen geführt haben. Aus dem Verhalten der Geschwulst im histologischen Bild muß auf eine adenomatöse Tumorbildung geschlossen werden, deren Bösartigkeit daraus hervorgeht, daß sie, auch ohne extrahepatische Metastasen gebildet zu haben, die aber noch bei längerer Lebensdauer der Geschwulstträgerin hätten erfolgen können, doch zu sehr vom Typus des reinen Adenoms abweicht. Die besonders von *Wätzold* für die Gutartigkeit eines Adenoms aufgestellten und geforderten Eigenschaften werden bei der hier vorliegenden Geschwulst doch vielfach vermißt. Sind auch die zahlreich vorhandenen Nekrosen, welche nach Angabe anderer Autoren wohl auch bei gutartigen Adenomen der Leber gefunden werden können, bei der Erörterung der Frage der Malignität nicht in den Vordergrund zu rücken, so gibt doch trotz der relativ geringen Anaplasie der Tumorzellen das plötzliche Auftauchen von kleinen Adenomknoten mitten im unveränderten Lebergewebe zu denken, um so mehr, als es sich dabei auch um Tumorbildungen handelt, die offenbar ihren Ursprung von Zellen nehmen, welche, vom Primärtumor losgelöst, in die Gefäßbahn gerieten, von dort embolisch verschleppt wurden und nun von der Gefäßwand aus konzentrisch in das Lebergewebe einzuwuchern sich anschickten. Dieser Vorgang aber ist ein pathognomisches Zeichen der malignen Geschwulst.

Die Leber selbst ist — und das ist zu betonen — nicht im geringsten cirrhotisch verändert, dagegen fällt ihr Parenchym durch eine gewisse Regellosigkeit des Baues auf, die sich sogar in dem Bau der einzelnen Zellen und ihrer Kerne deutlich ausprägt. An dieser Tatsache kann man

nicht ohne weiteres vorübergehen, da sie zu sehr auf die Besprechung der Frage nach der Genese und Art des Wachstums der Tumorknoten hinweist.

Diese Frage ist nach 2 Richtungen hin zu erörtern. Einmal, welche Bedeutung gewinnt der Mangel von cirrhotischen Veränderungen im Leberparenchym für die Entstehung und das Wachstum der Geschwulst? Und dann zum zweiten: Ist hieraus und vor allem aus den atypischen Veränderungen der Zellen des tumorfreien Leberparenchyms eine Schlußfolgerung möglich bezüglich der Frage des unizentrischen oder multizentrischen Ursprunges der Geschwulst?

Es findet sich in der Literatur durchweg die Tatsache vermerkt, daß die hepatocellulären Carcinome der Leber in den meisten Fällen mit einer diffusen Cirrhose der Leber selbst vergesellschaftet sind. Und es ist bis heute die alte Streitfrage nach der Priorität des einen oder des anderen Prozesses noch nicht sicher entschieden, wenngleich die meisten Autoren den Standpunkt vertreten, daß die Cirrhose dem Carcinom vorangeht, ja ihm gewissermaßen bei seinem Wachstum die Wege ebnet.

Andererseits hat die Auffassung von *Winternitz* sicher ihre Berechtigung, daß auch die Geschwulstwucherung sekundär eine „Fibrose“ an den Stellen ihrer Lokalisation hervorrufen kann, was besonders einleuchtend in solchen Fällen ist, wo außerhalb des Tumorgebietes die tumorfernen Leberbezirke von cirrhotischen Veränderungen freigeblichen sind.

Es soll auf eine eingehende Besprechung dieser für die Pathologie der primären Lebercarcinome so wichtigen und umstrittenen und deswegen in der Literatur so häufig und eingehend erörterten Frage der Kombination von Cirrhose und primärem Carcinom der Leber nicht näher eingegangen, sondern lediglich geprüft werden, ob das Fehlen von cirrhotischen Prozessen in diesem Fall irgendwie bezüglich der Genese und des Wachstums der Geschwulst von Bedeutung ist.

*Winternitz* erwähnt, daß es eine kleine Anzahl von Fällen von primärem Leberkrebs gibt, die nicht mit Cirrhose verbunden sind, und meint, daß bei dieser Gruppe besonders die Möglichkeit ihrer Abstammung von Adenomen in Betracht gezogen werden muß, die nach *Ribbert* von an den unrichten Ort versetzten embryonalen Überresten herrühren, eine Erklärung, der sich auch *Yamagiwa* bei der Erörterung der Fälle von primärem hepatocellulären Carcinom der Leber ohne Cirrhose derselben anschließt. Ich zweifle nicht, daß diese Annahme auch für diesen Fall die einzig zutreffende ist, zumal hier auch histologisch durchaus ein adenomatöser Bau der Geschwulst vorliegt. Zudem spricht auch das verhältnismäßig jugendliche Alter der Geschwulstträgerin sehr zugunsten dieser Auffassung, da diese embryonalen Anlagen häufig sogar schon im

Kindesalter oder aber spätestens zu Beginn des reiferen Alters aus ihrem Latenzstadium heraustreten und anfangen, bösartig zu werden.

So bildet also dieser Tumor gewissermaßen ein Bindeglied zwischen den benignen Adenomen der Leber, denen er in seinem histologischen Aufbau vollkommen ähnlich ist, und den hepatocellulären Carcinomen, welchen er sich durch seinen Einbruch in die Blutgefäßbahnen und Bildung intrahepatischer Metastasen außerordentlich nähert, ja sogar gleichzustellen ist.

Die zweite zur Diskussion gestellte Frage war die, ob die Geschwulst unizentrisch oder multizentrisch entstanden zu denken ist, bzw. welche Anhaltspunkte und Kriterien aus dem histologischen Bild der Geschwulst selbst sowohl als auch des Leberparenchyms zu entnehmen sind, um die größere Wahrscheinlichkeit dem ersten oder dem zweiten Wachstumsmodus zuzusprechen.

Bevor auf diese Frage näher eingegangen wird, dürfte sich ein kurzer Rückblick auf den Werdegang empfehlen, den die Auffassungen über dieses für die Genese der Geschwülste im allgemeinen wie auch im besonderen so wichtige Problem genommen haben.

Während noch *S. van Heukelom* einer der eifrigsten Verfechter des multizentrischen Ursprunges der primären Carcinome der Leber ist und diese Annahme vor allem auf die von ihm begründete, heute jedoch größtenteils verlassene Theorie der sogenannten Übergangsbilder stützt, treten ihm vor allem *Ribbert* und *Heussi* entgegen und weisen an Hand genauer Nachprüfung der Heukelomschen Übergangsbilder nach, daß dieselben sozusagen mehr oder weniger optische Täuschungen waren und zum mindesten auf falscher Deutung der histologischen Bilder beruhten. *Ribbert* betont mit Nachdruck die unizentrische Entstehung der primären Lebercarcinome und formuliert seine Theorie, kurz zusammengefaßt, so, daß sich in der Leber zunächst ein einziger primärer Tumor, der durch Einbruch in die Lumina der Gefäße bzw. durch fortgesetztes Fortkriechen in denselben Metastasen in dem übrigen Leberparenchym setzt, die stellenweise zu größeren Knoten heranwachsen können und so eine — in Wirklichkeit aber nur scheinbare — multizentrische Genese des Tumors vortäuschen. Aber die Auffassung *Ribberts* blieb ebenfalls nicht unangefochten, wenigstens mehren sich in neuerer Zeit die Stimmen, welche diesen von *Ribbert* verbreiteten Entstehungsmodus der Krebse nicht als allgemein gültig anerkennen wollen und wieder mehr für einen multizentrischen Ursprung der Tumoren eintreten. Diese Richtung hat ihre Hauptvertreter in *Yamagiwa* und in *Goldzieher* und *von Bokay*. Nur klammern sich diese Autoren nicht an die meines Erachtens mit Recht verlassenen Heukelomschen Übergangsbilder als Beweis ihrer Theorie, sondern



führen für ihre Auffassung andere, wenn auch der Heukelomschen Theorie etwas ähnliche Kriterien ins Feld, die weiter unten näher ausgeführt werden sollen. Es scheint jedenfalls, daß diese außerordentlich bedeutungsvolle Frage nicht streng schematisierend behandelt werden darf und sich manchmal eigentlich nur von Fall zu Fall eine Entscheidung darüber treffen läßt, ob mehr Wahrscheinlichkeit für ein uni- oder aber ein multizentrisches Wachstum vorliegt. Folgendes Beispiel mag diesen Gedankengang erläutern:

*Winternitz* schließt z. B. bei seinem unter III angeführten Fall aus dem Vorhandensein eines großen Knotens im rechten Leberlappen und aus einer ausgedehnten Verstopfung der Pfortaderäste mit Geschwulstthromben, daß es sich um einen unizentrisch entstandenen Tumor handelt, welcher auf dem Wege der Geschwulstembolie sekundär zu Metastasen im übrigen Lebergewebe geführt hat, und es scheint zweifelsohne die größere Wahrscheinlichkeit auf der Seite der Annahme des Autors zu liegen, die durchaus annehmbar und verständlich erscheint.

*Heukelom* erkennt nun auch diesen Vorgang des Einbruches der Tumorzellen in die Gefäße, wodurch diese ja erst zum malignen Tumor, zum Carcinom gestempelt werden, an, hält aber trotzdem, allerdings unter der Annahme seiner Übergangsbilder an der multizentrischen Entstehung der Geschwulst fest.

Mir scheint auch in dieser Auffassung *Heukeloms* ein Körnchen Wahrheit zu liegen, das ihr eine gewisse Wahrscheinlichkeit verschafft. Denn es ist nicht einzusehen, warum nicht beide Entstehungsarten sich in einem Falle auch einmal vereinigen könnten, etwa so, daß mehrere Adenomknoten sich voneinander unabhängig in der Leber entwickelt haben, schließlich maligne Eigenschaften annehmen und nun anfangen, Zellen in die Blutbahn abzugeben, die dann ihrerseits wieder echte Tochtergeschwülste im Leberparenchym bilden. So folgert z. B. auch *Yamagawa*, „daß, da die hyperplastischen Leberknoten an vielen benachbarten Stellen vorkommen, d. h. multizentrisch sind, auch die Krebse multizentrisch sind“. Also auch hier läge dann der Fall vor, wo ein zunächst multizentrisch entstandener Krebs wohl noch nachträglich Geschwulstemboli in die Lebergefäße abgeben und so zu Tochterbildungen noch in dem Organ selbst führen könnte. Es erübrigt sich im Hinblick auf den hier zu besprechenden Fall, welcher keine Cirrhose oder knotige Hyperplasien aufweist, die Frage der multizentrischen Geschwulstentstehung bei Cirrhose weiterzuspinnen, vielmehr sollen jetzt die Punkte besprochen werden, die auch in diesem Falle eine gewisse Möglichkeit multizentrischer Entstehung der Tumorknoten in der Leber vermuten lassen könnten.

Es waren nämlich im histologischen Bild an dem in der Nachbarschaft der Tumorknoten gelegenen Lebergewebe gewisse Veränderungen auf-

gefallen, die oben eingehend beschrieben wurden, und die zweifellos so gedeutet werden müssen, daß an diesen Zellen der Leber gewisse und stellenweise ziemlich bedeutende Wucherungserscheinungen vorgegangen sind, die sich oft zu ausgesprochenen Atypien steigerten. Es waren Zellkernvergrößerungen, Polymorphien ihrer Konturen, Variabilität ihres Tinktionsvermögens festzustellen, Veränderungen, welche den Zellen die Eigenschaften von regelrecht gebauten Leberzellen nehmen und sie den Geschwulstzellen außerordentlich nahebringen. Es stimmt dieses Bild vollkommen mit den Beobachtungen *Heukeloms* überein, der aus den Kernveränderungen den Schluß zieht, daß „der Einfluß jenes geheimnisvollen Agens, das die Epithelien zu abnormem Wachstum in abnormer Richtung antreibt, zuerst an den Kernen angreift und so die Anaplasie der Zellen durch Kernveränderungen eingeleitet wird“. An solchen Stellen des Lebergewebes, wie sie oben näher beschrieben sind, war ein Einwuchern von Zellen aus den adenomatösen Gebilden ausgeschlossen, da dieselben stets von den so veränderten Leberbezirken durch eine Schicht konzentrisch komprimierter Leberzellzüge abgesperrt waren. Auch in den Capillaren solcher Stellen fanden sich keine Tumorinfiltrationen.

Ähnliche Beobachtungen machten auch *Goldzieher* und *von Bokay* gelegentlich ihrer Untersuchungen von 21 Fällen von primärem Lebercarcinom. Ihr Fall 12 ähnelt sehr dem hier beschriebenen, und die beiden Autoren kommen auf Grund ihrer Feststellungen in diesem und ähnlichen Fällen zu dem Schluß, „daß es sich demnach um eine stufenweise Umwandlung der Leberzellen zu Geschwulstzellen zu handeln scheine“. Hieraus folgern sie nun weiter, daß „die Geschwulstbildung nicht einige Stellen, sondern, wie *S. von Heukelom* sagt, das ganze Organ betrifft, was bei den hepatocellulären Geschwülsten überhaupt die Regel ist“, d. h. es wird von diesen Autoren eine multizentrische Entstehung dieser Geschwülste angenommen.

Bemerkenswert erscheint mir noch, daß bei dem angeführten Fall 12 von *Goldzieher* die Leber makroskopisch auf der Schnittfläche eine kindskopfgroße, markige, gelblichweiße Geschwulst zeigt, die den rechten Lappen einnimmt, während im linken Lappen nur zahlreiche kleine Geschwulstknoten vorhanden sind. Die große Geschwulst war in der Leberpforte mit der Wand der Pfortader verwachsen. Diese selbst ist mit gelblichbraunen, brüchigen, den Venenwand fest anhaftenden Thrombenmassen ausgefüllt. Diese Leber bot also makroskopisch den gleichen Befund wie die in dem Fall 3 von *Winternitz* geschilderte. Und dort wurde gerade aus diesem makroskopischen Befunde auf eine unizentrische Tumorgenese geschlossen, während hier der multizentrische Ursprung der Geschwulst auf Grund des histologischen Befundes mehr Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen konnte.

Die in meinem Falle an dem Leberparenchym festgestellten atypischen Veränderungen erlauben die gleichen Schlußfolgerungen, wie sie auch *Goldzieher* und *von Bokay* in ihren analogen Fällen gezogen haben. Es spricht tatsächlich dieser Befund für eine multizentrische Genese des Tumors infolge sukzessiven Umbaues regulärer Leberzellen zu Geschwulstzellen, wenngleich ich eine direkte Anlage solcher atypischer Leberzellen zu echten Tumorknoten nicht feststellen konnte. Es fanden sich wohl Bilder, welche die Vermutung nahelegten, daß es sich um eine beginnende Anlage von Tumorknoten aus atypischen Leberzellen handeln könne, die aber wegen der außerordentlichen Schwierigkeiten, die sich der Deutung solcher Bilder entgegenstellen, nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Andererseits muß ich aber auch betonen, daß gerade in der Leber dieses Falles, welche nicht die geringsten Bindegewebswucherungen aufwies, durch welche ja nach der Ansicht mancher Autoren der Metastasierung innerhalb des Organs selbst beträchtliche Hemmnisse in den Weg gelegt werden sollen, der embolischen Metastasenbildung Tür und Tor geöffnet waren, und es wurden ja auch eingangs Bilder beschrieben, die sehr für ein embolisch-metastatisches Wachstum der Geschwulst sprachen. Auch in meinem Falle war wie in dem von *Winternitz* im rechten Leberlappen ein die übrigen Tumorknoten an Größe weit überragender Geschwulstknoten vorhanden.

Somit komme ich zu dem Schlusse, daß es sich hier tatsächlich um einen Fall handeln dürfte, bei welchem der Tumor sowohl auf metastatisch-embolischem Wege nach der Auffassung *Ribberts* als auch durch allmähliche Umwandlung von Leberzellen in Geschwulstzellen im Sinne *Goldziehers* und *von Bokays* gewachsen ist.

Fall 7. E., Moritz August, 72 Jahre alt. Privatmann aus Karlsruhe.

Gestorben am 16. II. 1912. 12 Uhr nachts.

Obduktion am 17. II. 1912 nachmittags 3 Uhr. (Prof. v. Gierke).

Aus der Krankengeschichte: Früher stets gesund. Seit einem Jahr eine allmählich entstehende Anschwellung der linken Schläfengegend, die keinerlei Beschwerden verursachte, den Mann aber doch veranlaßte, am 22. VI. 1911 das Krankenhaus aufzusuchen. Durch die damalige Untersuchung wurde über dem oberen Ansatz des linken Ohres eine flache, diffuse, unverschiebliche und nicht eindrückbare Anschwellung festgestellt, die für ein verhältnismäßig gutartiges Knochengewächs angesprochen wird. Deswegen wird vom operativen Eingriff zunächst abgesehen. Am 12. II. 1912 wird der Kranke erneut in bewußtlosem Zustande eingeliefert, nachdem in den letzten Tagen eine nicht sehr stürmisch eingetretene rechtsseitige Hemiplegie in Erscheinung getreten war. Bald darauf tiefes Koma. Exitus.

#### Anatomischer Befund.

Mittelgroße, männliche Leiche in mittlerem Ernährungszustand. Keine Ödeme. Bauch nicht aufgetrieben. Linke Schläfengegend halbkugelig durch einen derben, oberflächlichen, glatten und faustgroßen Tumor vorgewölbt und abgeplattet. Dieser Tumor hat seinen Sitz unter den Fascien und geht breit auf den Knochen über, der besonders links verdickt, spongios und sehr blutreich er-

scheint. Harte Hirnhaut beiderseits gespannt. Im Längsblutleiter flüssiges Blut. Innenseite der Dura zeigt ganz geringfügige, links etwas stärkere, harte, schleierartige Beschläge. Drückt man das Gehirn etwas nach rechts hinüber, so sieht man die Dura, entsprechend dem äußeren Tumor, stark nach innen vorgewölbt und die unteren Teile der linken Großhirnhemisphäre stark komprimiert. Beim Herausnehmen des Gehirns zeigt sich, daß größtenteils nur ein glatter, von hämorrhagischer, stark vascularisierter Dura überzogener Tumor gegen das Gehirn, besonders den Schläfenlappen, andrängt, daß aber auf seiner Kuppe ein knolliger, aus weißen Knoten bestehender, pflaumengroßer, überall glatten Überzug besitzender Auswuchs sich in den Schläfenlappen einbohrt. Linke Gehirnhälfte kleiner und weicher. Schläfenwindungen auseinandergedrängt und komprimiert. Auch die rechte Halbkugel zeigt eine schmale Rinde und einsinkende Marksubstanz. Gehirngrundfläche o. B. Arterien sind ziemlich zart. An der Schädelbasis zeigt sich die Dura links in großer Ausdehnung, von vorne nach hinten ca. 11 cm, seitlich 8 cm durch den erwähnten Tumor vorgewölbt. Betroffen ist die ganze mittlere Schädelgrube nach hinten bis zum Kleinhirnzelt, median bis dicht an die Hypophyse, die selbst intakt ist, und nach vorn bis an den vorderen Rand des großen Keilbeinflügels. Hintere Fläche der Felsenbeinpyramide mit dem Meatus acusticus internus ist unverändert. Die äußere und innere Vorwölbung hat zusammen einen Dickendurchmesser von 8 cm und steht durch den zerstörten Schädelknochen in direktem Zusammenhang. Am durchsägten Knochen weite Zerstörung erkennbar. Die Knochenränder enden scharf in den Tumormassen, in welchen gelegentlich kleine Knochenbälkchen zentral fühlbar sind. Von einer Schalenbildung ist nichts zu bemerken. Der Tumor selbst zeigt auf dem Schnitt eine gelblich-rötliche Beschaffenheit, stellenweise ist er fast zerfließlich und läßt überall eine deutliche große Felderung erkennen.

In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Der rechte Leberlappen enthält in seinem unteren Abschnitte eine höckerige Tumormasse, und auch in den übrigen Leber sieht man durch die Kapsel ziemlich reich verstreute, gelbliche, bis zu haselnußgroße Knötchen hindurchschimmern. Ein Schnitt durch den Lebertumor zeigt eine faustgroße Tumormasse, die sich aus einzelnen Knoten von gelblicher und braunroter Farbe zusammensetzt, und am Rande komprimiertes Lebergewebe einzuschließen scheint. Die kleinen metastatischen Leberknoten zeigen eine gelbliche Farbe. Die größeren sind von lappigem Bau. Auch entfernt von der Kapsel, im Innern der Leber sind solche Metastasen nachzuweisen, während in den übrigen Organen und Lymphknoten keine Metastasen zu finden sind. Die Gallenwege sind durchgängig. Die Gallenblase mit dunkelbraunroter Galle gefüllt, Wandung und Schleimhaut, ebenso die der extrahepatischen Gallengänge ohne Besonderheiten. Keine Steinbildung. Dem Choledochus liegen zwei große, weiche Lymphdrüsen von Hühnerei- bis Pflaumengröße an, die ihn jedoch nicht komprimieren. Auf dem Schnitt entleeren diese Knoten eine gelbe, breiige Masse. Am Knochensystem keine weiteren Veränderungen nachweisbar. Zwei probe-weise entfernte untere Brustwirbel zeigen rotes Knochenmark ohne Metastasen.

#### *Anatomische Diagnose.*

*Malignes Adenom der Leber mit Metastasierung in der linken Temporalschuppe und in der linken Schädelbasis: Primäres hepatocelluläres Lebercarcinom. Metastasen in der Leber selbst und den periportalen Lymphdrüsen. Kompression der linken Großhirnhemisphäre durch den Tumor.*

Die zur Untersuchung mir noch zur Verfügung stehenden Leberscheiben lassen noch den vorderen, unteren Leberrand mit der Incisura hepatis erkennen. Der Leberrand ist im Bereich der lateralen Hälfte des rechten Leberlappens zu einem faustgroßen, kugeligen, derben Tumor aufgetrieben, der eine feinhöckerige

Oberfläche zeigt. Einzelne dieser Höckerchen stehen solitär, die Mehrzahl jedoch in Gruppen angeordnet und besitzen einen Durchmesser von 3—5 mm. Im Gegensatz zu der blaßbraunen Oberfläche des unveränderten Lebergewebes scheinen diese Tumorknötchen als gelbgraue Gebilde durch die Leberkapsel hindurch. An der Unterfläche des erwähnten großen Tumorknotens im rechten Leberlappen sitzen demselben größere Höcker und Knoten auf, welche einen Durchmesser von ca. 10—13 mm erreichen. Gegen das übrige Lebergewebe, das auf der Oberfläche nur noch spärliche Geschwulsthervorragungen zeigt, setzt sich der große Knoten durch eine tiefe Furchenbildung ab. Der dem Ligamentum suspensorium näher gelegene Vorderrand des rechten Leberlappens ist daher nahezu scharfkantig und glatt. Der noch vorhandene Teil des linken Leberlappens zeigt eine leicht gerunzelte Oberfläche, durch welche, wie auch auf der Oberfläche des medianen Anteils des rechten Leberlappens, kleine Tumorknötchen sichtbar sind. Die Schnittfläche durch den faustgroßen Tumorknoten im rechten Leberlappen ist übersät von dichtgestellten, bohnen großen Knoten, welche über sie hervorragen und stellenweise ein etwas eingesunkenes Zentrum zeigen. Nach dem Aufhängeband der Leber zu werden die Geschwulstknoten immer spärlicher, durchsetzen jedoch in der Höhe der rechten Leberkuppe noch das gesamte Parenchym von der Ober- bis zur Unterfläche des Organs und bieten hier auf dem Schnitt ein zierliches Bild von mosaikähnlich aneinandergefügten, bunt geformten, ovalen oder polymorphen Geschwulstherdchen. Nach dem dorsalen, stumpfen Leberrand zu verlieren sich die Knoten mehr und mehr, während der linke Lappen makroskopisch nahezu frei von Geschwulstbildungen ist. An einzelnen Stellen drängen sich die Geschwulstknoten bis an die Wandung der Venae hepaticae heran, stülpen dieselbe vor sich her, ohne jedoch makroskopisch erkennbar in ihr Lumen eingedrungen zu sein.

#### *Mikroskopischer Befund.*

Das Lebergewebe zeigt im allgemeinen die Veränderungen der Lebereirrhose mit gewuchert und erweitert scheinenden, gelblich-grünliche Schollen enthaltenden Gallengängen. Oft liegen auch zwischen den Bindegewebsfasern eisenhaltige und eisenfreie Pigmentkörner und -klumpen. Die Leberzellbalken sind stellenweise durch erweiterte Capillaren weiter auseinandergedrängt, als es dem gewöhnlichen Bilde entspricht, und an solchen Stellen erscheinen sie auch leicht abgeplattet und zeilenförmig auseinandergedrängt. Im Gegensatz zu solchen Strukturen finden sich auch, besonders in dem Grenzgebiet nach dem Tumor hin, auffallend breite Leberzellbalken. Die Leberzellen meist vieleckig, scharf begrenzt, an den zuletzt erwähnten Stellen mit etwas dunklerem Zelleib und größeren chromatinreichen, rundlichen Kernen. Die meisten Leberzellen enthalten sehr reichlich Hämosiderin.

Der Tumor ist knotig gebaut. Zwischen den zahlreichen Geschwulstknoten breiten sich Bindegewebssepten aus, in welchen besonders lebhaft Gallengangswucherungen und Rundzelleninfiltrate auffallen. Manchmal sind in den größeren Bindegewebsstraßen kleinere Krebsherde den größeren Tumorknoten vorgelagert, neben denen wohl auch noch hier und da kleine Leberzellinseln zu sehen sind. Auch sind an manchen Stellen ganz vereinzelt liegende, zersprengte, von größeren Komplexen losgelöste Krebszellbalken in dem Bindegewebsstroma erkennbar. Die einzelnen Krebszellen sind, soweit sie nicht starke regressive Veränderungen aufweisen, durchaus leberzellähnlich. Große, polygonale, protoplasmareiche Zellen sind zu trabeculären Zügen aneinandergefügt. Zwischen den einzelnen Tumorbalkchen liegt ein zartes Capillarstroma. Die Zellkerne sind groß, polymorph und lassen eine sehr deutliche Kernstruktur erkennen. Das Zellprotoplasma färbt sich stark mit Hämatoxylin. Einige Zellen sind so in den Balkchen zu-

sammengestellt, daß man auf dem Querschnitt derselben feine Lumina erkennen kann, in denen hier und da kleine Körnchen liegen. Zum Unterschied von den Leberzellen finden sich in den Krebszellen keine Pigmentanhäufungen, wodurch die Unterscheidung zwischen ihnen und den Leberzellen auch an solchen Stellen leicht ist, an denen Carcinomtrabekel unmittelbar an die aus unveränderten Leberzellen bestehenden Bälkchen anstoßen. Hier besteht dann oft ein inniger Zusammenhang zwischen Carcinomzell- und Leberzellbälkchen. Das trabeculäre System ist überall im Aufbau des Krebses erkennbar. Oft stehen die einzelnen Trabekel in einem Krebsknoten in radiär geordneten, strahlen- oder fächerförmig gegen die Knotenperipherie gerichteten Reihen, oder sie verlaufen in parallel zu der Peripherie liegenden Zügen durch den Knoten hindurch. In den zentralen Abschnitten der Tumornester nimmt die Färbbarkeit ab, ihre Struktur wird undeutlicher, die Zellkonturen blasser, bis schließlich völlige Nekrose entsteht. Viele Zellen enthalten in ihrem Protoplasma große einzelne oder mehrere kleinere Vakuolen, die oft den ganzen Zelleib ausfüllen und den Kern an den Zellrand anpressen, so daß siegelringförmige Gebilde entstehen. Solche Veränderungen ergreifen bei vielen Tumorknoten nicht nur die zentralen Abschnitte, sondern erstrecken sich auf das ganze Krebsnest.

Die Knochenmetastase in der Squama temporalis sinistra zeigt histologisch dieselbe leberähnliche Struktur, wie der primäre Tumor in der Leber. In mächtigen, breiten Zügen und Kolonnen durchbricht der Tumor die Knochenbälkchen der Spongiosa, dieselben oft vollkommen aufsplitternd und zerknickend, um sich üppig sowohl auf der Fascies temporalis wie cerebialis breitzumachen. In breiter Front dringt er bis zur inneren Fascie des Musculus temporalis vor, ohne in diese, soweit am Schnitt kontrollierbar, einzubrechen. Der überaus größte Teil der zwischen den Knochenbälkchen der Spongiosa liegenden Hohlräume ist von Tumormassen ausgegossen, die nur an wenigen Stellen Reste unberührten Markgewebes stehen lassen. Die Krebszellen weisen hier die gleichen Veränderungen auf wie im Primärherd. Das intertrabeculäre Stroma hat auch hier durchweg endothelialen Charakter und zeigt keine Neigung zur Bindegewebsbildung. Die zersplitterten Knochenbälkchen liegen oft ganz rein und nackt in dem Tumorgewebe. Osteoklasten nirgends nachweisbar, so daß man eine Resorption des Knochens durch die Krebszellen annehmen muß. Manchmal sind auch die Knochenbälkchen von einer Bindegewebszone umgeben.

In der Knochenmetastase findet sich eine reichlichere Eisenablagerung nur in dem Bindegewebsstroma, nie dagegen in den Tumorzellen selbst. Fettgehalt (Sudanfärbung) sowohl im Primärgewebe wie in der Metastase ziemlich reichlich. Gallenpigment weder im primären Tumor noch in der Metastase vorhanden. Darstellung von Gallencapillaren nach *Eppinger* im Tumorgewebe gelang nicht.

### *Zusammenfassung.*

Bei dem 72jährigen Kranken wurde klinisch eine Geschwulst des linken Schläfenbeins festgestellt, die erst durch die Sektion als Metastase eines Lebertumors erkannt werden konnte. An keinem andern epithelialen Organ des Körpers, weder am Magendarmtraktus noch an den Hoden, der Prostata, dem Pankreas usw., fanden sich irgendwelche Veränderungen, die als primäre Geschwulstbildungen hätten in Frage kommen können. Im histologischen Bild besteht eine vollkommene Übereinstimmung des Tumors in der Leber mit dem in der linken Schläfenbeinschuppe. Seinem Bau nach muß der Lebertumor

als Adenom angesprochen werden, dessen Bösartigkeit sich durch die Metastasen im Knochen einwandfrei dokumentiert.

Wätzold hat beim Aussuchen seiner Fälle von „gutartigem“ Adenom besonderen Wert auf die Tatsache gelegt, daß im klinischen Bild derselben nichts auf eine pathologische Veränderung in der Leber hingedeutet hat. Auch in meinem Fall von zweifellos malignem Leberadenom beherrschten während des ganzen, sicher zweijährigen Krankheitsverlaufes bis zum Tode klinisch lediglich die durch die Knochenmetastase bedingten Erscheinungen das Feld. Und die Knochenmetastase war es auch, die dem Leben des Kranken ein Ziel setzte. So kann auch ein malignes Adenom der Leber ohne klinische Erscheinungen seitens des Mutterorgans über Jahre hin verlaufen, und ich glaube auch hierin ein Argument für die Auffassung erblicken zu können, daß eben wohl fließende Übergänge von dem benignen zu dem malignen Adenom bzw. hepatocellulären Carcinom bestehen und man jedenfalls daran festhalten muß, daß das benigne Adenom in jedem Augenblicke bösartig werden, d. h. Metastasen setzen kann, worauf ja schon Ribbert in seiner Geschwulstlehre hingewiesen hat.

Fall 8. Fritz V., Hauptmann der Landwehr und Kaufmann aus M.

Gestorben am 17. VII. 1919, 1 Uhr vormittags.

Obduktion am 17. VII. 1919, 1 Uhr nachmittags (Prof. v. Gierke).

Privatsektion Nr. 62. 1919.

*Klinische Diagnose:* Lebercarcinom? Lebercirrhose? Lues? Arthritis deformans coxae sinistrae. Ischias symptomata.

*Aus der Krankengeschichte:* Früher stets gesund. Im Jahre 1892 schwerer Gelenkrheumatismus mit Herzbeutel- und Rippenfellentzündung. Früher auch häufig Leberanschoppungen, rheumatische Beschwerden seit Jahren. Im November 1918 erneut mit Lumbalbeschwerden und linksseitiger Ischias erkrankt. Mit allen Mitteln erfolglos behandelt. Am 9. IV. Krankenhausaufnahme wegen eines Karbunkels der linken Unterbauchgegend. Daneben Ischias und entzündliche Erscheinungen im linken Hüftgelenk. Hartnäckige Furunculose. Typische Druckpunkte. Die Beschwerden trotzen jeder Therapie. Im Mai 1919 plötzlich schwere Darmblutung in der Nacht. Die rectale Untersuchung ergibt keinen Anhaltspunkt. Im Urin nie Eiweiß oder Zucker, auch kein Gallenfarbstoff. Seit Mitte Juni auffällige, dunkelbräunliche Verfärbung der Haut. Starker Rückgang der Kräfte und stets heftige Schmerzen in der linken Hüfte, mit vollkommener Bewegungsbeschränkung des linken Beines, das der Kranke mit großer Vorsicht stets in Außenrotation ruhig im Bette hält. Allmählich Herzwäche, schließlich Tod.

#### *Anatomischer Befund.*

Leiche eines für sein Alter noch jugendlich aussehenden Mannes. Guter Ernährungszustand. In der linken Unterbauchgegend eine große, alte Narbe. Mehrere eiternde Furunkel in der linken Gefäßgegend. In der Bauchhöhle etwas flüssiges Blut, das sich besonders im kleinen Becken und hinter dem rechten Leberlappen angesammelt hat. Leberrand überragt um 2 Querfinger den rechten Rippenbogen und ist durch weißliche und knotige Einlagerungen unregelmäßig gebildet. Ein solcher Knoten, dicht links vom Ligamentum suspensorium, ist mit einer Schicht geronnenen Blutes bedeckt, nach dessen Abziehen sich die Leberkapsel

eingerrissen zeigt. Nebennieren groß, mit stark gefleckter, breiter Rinde. Die linke Nebenniere enthält einige gelbe, wie Rindenadenome aussehende, linsengroße Knoten, die rechte Nebenniere mehrere ebenso große, aber scharf begrenzte, grauweiße, markige Knoten. Hinter dem Pankreaskopf ist nach rechts hin unter die Leber reichend und mit dieser zusammenhängend eine faustgroße, derbe Tumormasse fühlbar. Die *Leber* ist 20 : 22 : 14 cm groß und wiegt 2300 g. Sie zeigt in allen Teilen aus kleinen Höckern zusammengesetzte, bis bohngroße, weißlich-gelbe Knoten in der sonst glatten, braunroten Oberfläche. Auf dem Schnitt zeigen sich diese Knoten aus weißlichen und gelblichen, bis linsengroßen Knötchen zusammengesetzt, die sich meist deutlich voneinander abgrenzen lassen. Solche meist erbs- bis walnußgroße Knoten sind auf der ganzen Leberschnittfläche verstreut, mit gewelltem Rande, scharf gegen das dunkelbraunrote Lebergewebe abgegrenzt. Im Lobus Spigelii ein faustgroßer Tumorknoten, der eine ähnliche, aus kleinen Knoten zusammengesetzte Schnittfläche zeigt und einen pfirsichgroßen, kugeligen und weichen Knoten mit hämorrhagisch-nekrotischer Schnittfläche einschließt. Hinten ist die Leberkapsel hier mit einigen pflaumengroßen Lymphdrüsen verbacken, die eine gelblich-nekrotische Schnittfläche zeigen. In den größeren Lebervenen sind teilweise weiche, rosaweiße Tumorthromben vorhanden, die bis dicht an die Mündung derselben in die Vena cava inferior heranreichen. Auch der Tumor ist bis dicht an die Wand der letzteren herangewachsen, ohne sie jedoch zu durchbrechen.

Das linke Bein ist nach außen rotiert. Unterhalb der Femoralgefäße trifft man auf einen, mit blutig-schleimigen Massen gefüllten Schleimbeutel zwischen Ileopecteo- und Schambein. Im Hüftgelenk etwas blutig-bräunlicher Inhalt. Schenkelhals gebrochen, an den Bruchstellen quellen dunkelrote, weiche, sich unregelmäßig in die Knochensubstanz fortsetzende Massen hervor. Das Knochenmark ist im oberen Teil der Diaphyse dunkelrot, im mittleren mit Fettmark vermischt. In der linken Symphyse sacroiliaca weiche, grauweiße Tumormassen, die den benachbarten Knochen des Sacrum und Os ilium zum Teil zerstört haben. Wirbelknochen, Rippen und Brustbein frei von Metastasen. Die Rippenknorpel sind stark verkalkt. Für die Darmblutung hat sich ein anatomisches Substrat nicht finden lassen.

#### *Anatomische Diagnose.*

*Primäres Lebercarcinom im Lobus Spigelii mit knotiger Dissemination in der Leber (hepatocellulärer Typus). Ruptur der Leberkapsel über einem Tumorknoten mit Blutung in die Bauchhöhle. Geschwulstthromben in den Lebervenen. Metastasen in den retrohepatischen Lymphdrüsen, in der rechten Nebenniere, in der linken Symphysis sacroiliaca und im linken Femurhalse mit Spontanfraktur desselben. Rindenadenome in der linken Nebenniere. Concretio pericardii. Hämosiderosis der Milz, Leber und des Pankreas. Kleine Adenomknoten in der Thyreoidea. Schwielen im rechten Hoden. Coronarsklerose.*

#### *Mikroskopischer Befund.*

Die größeren Tumorknoten sind in derbe Bindegewebskapseln eingehüllt, welche die Knoten unter sich, wie auch gegen das Lebergewebe hin abgrenzen. Jenseits dieser oft ziemlich breiten Bindegewebszüge liegt das Lebergewebe zu konzentrisch angeordneten, schmalen Zellschichten komprimiert. Das Geschwulstparenchym weist einen überwiegend trabeculären Bau auf. Zwischen den einzelnen Tumorzellbälkchen spannt sich ein feines Capillarnetz aus, das nur etwa ein Drittel der Tumorzellbälkchenbreite erreicht. In den einzelnen Krebsknoten liegen zwischen den soliden Tumorzellbälkchen, oft in größerer Anzahl dicht beisammen, Drüsenlumina, in denen teils homogene, teils bröckelig-schollige, rosarot gefärbte Massen



liegen. Die Wandungen dieser Drüsenlumina bestehen aus einer meist einreihigen Schicht kubisch geformter, regelmäßig um das Lumen gestellter Zellen mit bläulich gefärbtem Protoplasma. Die Kerne dieser Zellen liegen mehr basal oder auch mehr in der Zellmitte und haben meist rundliche oder ovale, manchmal auch mehr spindelige Gestalt. Nirgends umkleiden die Lumina ausgesprochene Zylinderepithelien. Die Lichtungen dieser drüsigen Gebilde erreichen wohl den doppelten Durchmesser der Wandung, oft aber sind sie diesem etwa gleich. Neben diesem trabeculär aufgebauten Geschwulstgewebe sind in dem gleichen Schnitt Geschwulstpartien von mehr massiver Struktur vorhanden. Hier liegen die Zellen wohl auch noch in Gruppen, aber zu größeren Herden zusammen, und die Capillargänge treten nicht so deutlich hervor wie in den ausgesprochen trabeculär angeordneten Krebsknoten. Die Zellformen, die Färbbarkeit des Protoplasmas sowie die Kernbildungen dieser Stellen lehnen sich mehr an die Art der Leberzellen an, welchen sie auffallend ähneln. Die Kerne sind heller, blässer als die des übrigen Krebsgewebes, wohl hier und da auch noch vielgestaltig, doch überwiegt die rundliche, ovale Kernform. Dieser Geschwulsttypus geht ohne scharfe Grenze in breiter Ausdehnung in das trabeculär geformte Geschwulstparenchym über. Allmählich werden die Capillarstraßen wieder breiter und das Tinktionsvermögen der Zellkerne intensiver.

Das im Bereiche des Krebses liegende Lebergewebe und auch das weiter entfernte zeigt in der Hauptsache cirrhotische Beschaffenheit.

Die Geschwulstmetastase im linken Femurhalse zeigt den gleichen trabeculären Bau wie die Muttergeschwulst in der Leber, ohne Drüsenlumina. Die einzelnen Tumorzellen sind etwas kleiner und weniger stark färbbar als die des primären Tumors, haben aber durchaus leberzellähnlichen Charakter mit einem manchmal diffus bräunlich gefärbten Protoplasma.

Die histochemische Untersuchung des Tumors und der Leber auf Glykogen (*Best*), Eisenpigment (Perlssche Reaktion) und Lipoid (Sudan) ergab folgendes: Glykogen nur an einzelnen Tumorknoten, reichlich in den Zellen und Röhrenöffnungen vorhanden, andere Gebiete, und zwar der größere Teil des Tumors, glykogenfrei, die vorhandenen Drüsenlumina leer, auch die mehr kompakten Gewächsabschnitte glykogenfrei. Die noch vorhandenen Leberzellreste von unregelmäßigem Glykogengehalt, die dem Tumorgebiet dicht angrenzenden Abschnitte scheinbar etwas stärker glykogenhaltig.

In Leber- und Bindegewebszellen des Krebsgebiets sehr reichlich grobes Hämosiderin pigment, die Krebszellen dagegen ganz frei. Auch in den wenig oder gar nicht vom Tumor befallenen Leberabschnitten reichliche Eisenpigmentablagerung. Auffällig ist die unregelmäßige Verteilung dieses Pigmentes innerhalb der einzelnen Läppchen und Bälkchen. Es finden sich da Stellen, in welchen eine Reihe von Leberzellen so dicht mit Hämosiderinkörnchen bedeckt sind, daß der Zellkern nicht mehr erkennbar ist, und in allmählichem Übergang hierzu finden sich Zellbälkchen, in deren Protoplasma nur spärlich oder gar kein Eisenpigment abgelagert ist. Hier und da erweckt es den Eindruck, daß solche Stellen häufiger in der Peripherie des eben noch erkennbaren Läppchengefüges liegen. Spuren von eisenhaltigem Pigment liegen auch zwischen den Tumortrabekeln der Metastase im Femurhals, während auch hier die Zellen selbst vollkommen eisenfrei sind. Offenbar handelt es sich um eine sekundär durch Blutung erfolgte Ablagerung von eisenhaltigem Pigment an diesen Stellen. Glykogenspeicherung war in der Tumormetastase nirgends erkennbar. Auch ein nennenswerter Fettgehalt ist weder im Tumorgewebe noch in den Leberzellen durch die Sudanreaktion nachzuweisen.

Starke Hämosiderinablagerung findet sich auch in der Milz, während in den Lymphknoten ebenfalls ein dunkelbraunes, scholliges, keine Perlsreaktion geben-

des Pigment vorhanden ist. Auch im, eine leichte Vermehrung des Bindegewebes aufweisenden Pankreas deutlich in den Retikulumzellen ein hellbraunes, feinkörniges, die Berlinerblaureaktion nicht gebendes Pigment. Die zahlreich vorhandenen *Langerhansschen* Inseln sind groß.

#### *Zusammenfassung.*

Ich möchte zunächst hervorheben, daß dieser Fall mit dem vorherbeschriebenen neben dem Vorhandensein einer Knochenmetastase überhaupt, auf deren pathologisch-anatomische Bedeutung gerade bei den primären Carcinomen der Leber erst im Anschluß an die Besprechung des folgenden Falles eingegangen werden soll, das gemeinsam hat, daß es die Knochenmetastase des primären Lebertumors ist, die auch hier klinisch vorherrscht und die Hauptsymptome im Krankheitsbilde liefert. Die heftigen Ischiassymptome, die zu einer Bewegungsbeschränkung des linken Hüftgelenkes führten, und die schließlich erfolgte Spontanfraktur des linken Femurhalses waren die Folgen des Wachstums der Geschwulstmetastasen im Femurknochen. Der primäre Tumor in der Leber dagegen verlief ganz schleichend. Nichts deutete im klinischen Bilde zunächst auf eine Lebererkrankung hin. Gelegentlich einer Palpation des Abdomens wird erstmals eine Lebervergrößerung festgestellt. Stärkere Störungen der Leberfunktionen wurden jedenfalls klinisch bis zum Tode des Kranken nie festgestellt.

Daß es sich nicht etwa um ein primäres Knochengewächs mit Metastasenbildung in der Leber handelt, das ergibt sich mit größter Deutlichkeit aus dem histologischen Bild. Denn dieses zeigt ein sog. malignes Adenom oder, besser gesagt, ein hepatocelluläres, primäres Carcinom der Leber, das seinerseits die Metastase im Knochen gesetzt hat.

In diesem Falle wäre es ja nun weniger als in dem vorher beschriebenen Falle, wo die Knochenmetastase des primären Lebertumors viele Monate vor dem Tode des Kranken als einziges, klinisch sichtbares und tastbares Symptom in Erscheinung getreten war, ohne daß an den völlig latent gebliebenen Tumor in der Leber von dem Kliniker gedacht wurde, möglich gewesen, durch eine Probeexcision aus dem Knochentumor und eine histologische Untersuchung des excidierten Tumorstückchens auf Grund der Leberähnlichkeit der histologischen Struktur desselben den Verdacht sofort auf einen primären malignen Tumor in der Leber zu lenken.

Was nun aber diesen Fall neben der Metastasenbildung im Knochen system noch weiterhin besonders auszeichnet, ist die stark ausgeprägte Hämosiderosis der Leber, Milz und der Lymphdrüsen. Auch im Pankreas findet sich, wenn auch in geringerer Menge und nicht so auffallend, eine hellbräunliche Pigmentablagerung.

Nach *Löhleins* Angabe fanden sich außer in dem von ihm selbst bearbeiteten und beschriebenen Falle nur 2 weitere Fälle in der Literatur

verzeichnet, welche eine Kombination von primärem Lebercarcinom mit Hämosiderosis aufweisen. Mein Fall ist dem *Löhleins* im histologischen Bilde außerordentlich ähnlich. Ein Unterschied besteht jedoch bezüglich der Ätiologie der Hämosiderosis der Organe. In *Löhleins* Fall handelt es sich um einen 57jährigen Mechaniker, bei „dem es sich um eine Arthritis urica durch chronische Intoxikationen, wie sie besonders als Bleigicht bei Arbeitern beobachtet wird (*Mering, His*), gehandelt haben möchte“. *Löhlein* nimmt nun an, daß die gleiche toxische Ursache, welche zur Arthritis urica führte, auch für die enorme chronische Schädigung der roten Blutkörperchen verantwortlich zu machen ist. Das Sektionsprotokoll von *Löhleins* Fall führt allerdings keine Anhaltspunkte für eine Gicht an.

Es ist nun interessant, daß auch der von mir bearbeitete Fall eine ausgesprochene rheumatische, ja gelenkrheumatische Vorgeschichte zeigt. Und man könnte ja auch daran denken, daß hier ebenfalls eine gewisse Beziehung besteht zwischen der Wirkung dieses unbekannten Agens auf die Gelenke einerseits und die roten Blutkörperchen andererseits. Fest steht, daß in dem Organismus eine über Jahre hindurch wirkende Schädigung am Werke war. Ich glaube aber diese chronisch-toxische Noxe in einem beträchtlichen Alkoholmißbrauch erblicken zu müssen, welchem der Kranke, wie ich nachträglich noch feststellen konnte, in ausgedehntem Maße gehuldigt hat. Es wäre dann der Verlauf der pathologischen Veränderungen etwa so zu denken, daß die chronische Alkoholwirkung vielleicht kombiniert mit dem rheumatischen Agens zu einem schon lange vor der Tumorbildung in der Leber vor sich gehenden und intra vitam unbemerkt gebliebenen Zerfall von roten Blutkörperchen geführt hat, deren Trümmer als Hämosiderinpigmentschollen vor allem in der Leber, Milz und in den Lymphdrüsen wie auch im Pankreas abgelagert wurden. Die auch ante finem vitae klinisch festgestellte und unter den Augen des Klinikers stets noch zunehmende, starke Braunfärbung der Haut dürfte wohl auf eine Blutpigmentablagerung in derselben zurückgeführt werden. In den Nebennieren wurden wohl auch bei der Autopsie Veränderungen gefunden. Trotzdem aber war in denselben noch genügend funktionierende Rinden- und Marksubstanz vorhanden, so daß man zur Annahme eines Morbus Addisoni nicht berechtigt ist. Ganz wie in *Löhleins* Fall hat nun auch hier diese Überschwemmung des Leberparenchyms mit Trümmern von Blutkörperchen zunächst eine Alteration des Leberparenchyms mit schließlicher Degeneration desselben zur Folge gehabt, welche ihrerseits nun reaktive Erscheinungen, wie Bindegewebsvermehrungen, Rundzelleninfiltrationen, Gallengangswucherungen und endlich Leberzellhyperplasien auf den Plan riefen. Ich nehme mit *Löhlein* an, daß es auf diesem Boden nun auch zur Adenombildung in der Leber kam, die vielleicht in ihren

ersten Anfängen noch gutartiger Natur gewesen sein mag, um dann schließlich doch Zellen in die Blutbahn abzugeben, die, soweit sie nicht zugrunde gingen, ihr Domizil zunächst in den periportalen Lymphdrüsen und dann weiter im Mark des linken Femurknochens und der linken Darmbeinschaukel aufschlugen. Ob nun diese Adenombildung in der Leber unilokulär oder, wie *Löhlein* in seinem Falle annimmt, multilokulär entstanden ist, läßt sich hier nicht vollständig sicher entscheiden. Es scheint mir jedoch die erste Annahme für meinen Fall mehr Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen zu dürfen, zumal sich makroskopisch das Geschwulstwachstum in der Leber so gestaltete, daß ein großer, massiver Tumorkomplex im Lobus Spigelii saß, von dem aus wohl die kleineren Tumorknoten im übrigen Leberparenchym auf metastatischem Wege entstanden sein mögen. Einen direkten Übergang der gutartigen kompensatorischen Leberzellhypertrophien in Adenomknoten war nirgends wahrzunehmen, auch wiesen die Leberzellen keinerlei Atypien auf.

Die Angaben *Löhleins* bezüglich seiner Beobachtungen über das Wesen der Hämosiderosis kann ich an Hand meines Befundes nur bestätigen. Auch in meinem Falle waren im wesentlichen die Leber, Milz und die Lymphknoten von Hämosiderinpigmentschollen befallen, während das Pankreas ebenfalls in dem Interstitium der Drüsenläppchen stellenweise feinkörnige hellbräunlichgelbe Pigmenthäufchen und -züge aufwies, welche jedoch erst bei starker Vergrößerung deutlicher wurden und bei schwacher Vergrößerung kaum auffielen, nie aber eine positive Eisenreaktion ergaben. Aber auch in der Leber waren neben solchen Pigmentablagerungen, die sich durch eine positive Berlinerblaureaktion als eisenhaltig erwiesen, oft solche vorhanden, die von der Reaktion unberührt blieben und ihre gelblich-bräunliche Tingierung beibehielten. Auch das stimmt nach *Löhleins* Mitteilung vollkommen mit den Angaben von *Anschütz*, *Lubarsch* und *Hintze* überein. Nur in der Milz wiesen die Pigmentschollen durchweg eine positive Eisenreaktion auf. Ich fand ferner bestätigt, daß die den Leberzellen morphologisch noch so ähnlichen Geschwulstzellen nirgends ein solches Hämosiderinpigment aufgestapelt hatten, obwohl doch angenommen werden muß, daß den Tumorzellen durch die, wenn auch nur unvollkommenen Blutcapillaran Anschlüsse an das Capillarsystem der Leberzellen selbst tatsächlich Trümmer von roten Blutkörperchen, wenn auch zeitlich viel später — die Cirrhose ist ja bereits schon die Folge der Blutkörperchenüberschwemmung der Leber und die Tumorbildung die Folge der ersteren — und in geringerer Menge zugeführt wurden. So spricht vieles für die Annahme *Löhleins*, daß die Tumorzellen infolge ihrer Anaplasie nicht mehr imstande sind, die Blutkörperchentrümmer aktiv zu Hämosiderin oder ähnlichen Pigmenten zu verarbeiten. Diese Fragen wurden ja bereits bei der Besprechung früherer Fälle eingehend erörtert.

Die Verteilung des Blutpigments in der Leber war so, daß es am dichtesten in den Bindegewebssepten angehäuft war, stellenweise aber auch die Leberzellen so überschüttet hatte, daß die Zellkerne vollkommen verschwanden. Eine besondere Bevorzugung der Ränder der Pseudolappchen war nicht feststellbar.

*Fall 9.* Justine O., 46 Jahre alt, Zimmermädchen aus Karlsruhe.

Gestorben am 12. VII. 1911, 8 Uhr vormittags.

Obduktion am 13. Juli 1911, 12 Uhr vormittags (*Schmidt*).

Medizinische Sektion Nr. 119. 1911.

*Klinische Diagnose:* Carcinoma hepatis.

*Aus der Krankengeschichte:* In der Kindheit stets gesund. Im Alter von 22 Jahren Bleichsucht. Regelmäßig menstruiert. Seit 2 Jahren Ausbleiben der Menses. Seit März d. J. Reizhusten ohne Auswurf. Schmerzen im Rücken und in der rechten Seite, häufig Magenschmerzen. Plötzliches Auftreten von Gelbsucht und gleichzeitig Verdickung in der Magenegend, die rasch zunahm. Mattigkeit, Erbrechen, Abnahme der Eblust. Schließlich Krankenhausaufnahme am 3. VI. 1911. Aufnahmebefund: Kleine Frau in reduziertem Ernährungszustand. Schlappe Muskulatur. Keine Ödeme. Starke Gelbsucht der Haut und der Scleren. Zahlreiche Kratzwunden am ganzen Körper. In der rechten Supraclaviculargrube eine kleine angeschwollene Lymphdrüse. Geringe Struma. Lungen o. B. Das Abdomen straff gespannt, im Epigastrium stark erweiterte Venen. Dort wölbt sich auch auf der rechten Seite bis ins Mesogastrium ein Tumor vor, der in die Mittellinie bis unterhalb des Nabels herunterreicht, in der Mamillarlinie ca. 18 cm unterhalb des Rippenbogens steht. Dieser Tumor hängt offenbar mit der Leber zusammen und ist respiratorisch verschieblich, nicht druckempfindlich. Milz ist nicht fühlbar. Im Harn kein Zucker, Spuren von Eiweiß, reichlich Gallenfarbstoffe. Im Sediment spärliche Zylinder. Stuhl acholisch. Körpergewicht 87 Pfund. WaR. ist negativ. Im weiteren Verlauf Zunahme des Bauchgewächses und des geschwollenen rechten supraclavicularen Lymphknotens. Lungen o. B. Temperatur stets normal. Auftreten von Beinwassersucht, die rasch zunimmt. Rascher Verfall. Komatöser Zustand. Tod.

#### *Anatomischer Befund.*

Leiche einer älteren, stark abgemagerten Frau. Hochgradige Gelbsucht. Auf dem Manubrium sterni und auf der 6. rechtsseitigen Rippenknorpelknochengrenze ein ungefähr hühnereigroßes Gewächs sichtbar. An dem Bauch noch zwei kleine, erbsen- bis bohnen große Knoten fühlbar. Bauch ist stark aufgetrieben und hart. In der Bauchhöhle wenige Kubikzentimeter dunkle farbige Flüssigkeit. Die untere Lebergrenze bis ca.  $1\frac{1}{2}$  Handbreite über der Symphyse. Der Tumor im Brustbein sitzt dem Periost des Knochens auf, ist weich, im Zentrum zerfallend und von gelblich-bräunlicher, galliger Farbe. Die gleiche Beschaffenheit zeigen die beiden Hautknoten. Die Leber enorm vergrößert, wiegt 4500 g. Die Oberfläche vielfach vorgebuckelt und stellenweise fluktuierend. An manchen Stellen leichte Einziehungen von gelblicher Farbe und strahligem Aussehen. Auf der Schnittfläche neben ikterisch verfärbtem, braunem Lebergewebe größere und kleinere, zum Teil in der Mitte erweichte, im allgemeinen gelb gefärbte Knötchen und Knoten. Gallenblase prall mit schleimig-grünlichen Massen gefüllt. Wand der Gallenblase verdickt und an einigen Stellen von Tumormassen durchsetzt. Im Ductus cysticus ein der Wand fest anhaftender, radiär gebauter Verschlußstein. In den Lebervenen stellenweise Geschwulstthromben.

*Anatomische Diagnose.*

*Primäres Carcinom der Leber (hepatocellulärer Typus) mit Metastasierung in der Wand der Gallenblase, ferner in der Haut der Brustgegend, im Manubrium sterni und an dem Knorpelansatz der 6. Rippe. Geschwulstthromben in den Lebervenen. Hydrops der Gallenblase und Verschußstein im Ductus cysticus. Hypostasen beider Unterlappen. Lungenödem. Schwierige Myokarddegeneration. Ikterus. Hydrops anasarca.*

Eine genauere makroskopische Beschreibung der an der Leber vorhandenen pathologischen Veränderungen ist mir leider nicht möglich, da mir das ganze Organ nicht mehr zur Verfügung stand. Ich mußte mich daher bei der Untersuchung dieses Falles mit der Bearbeitung von in Formol gehärteten Organstückchen begnügen, unter denen neben tumorfreien und tumorhaltigen Leberstückchen nur solche aus der Rippen- und Gallenblasenwandmetastase vorhanden waren, die wohl zur histologischen Beurteilung des Falles vollkommen ausreichten, Stückchen aus der Sternalgeschwulst, die nach dem Sektionsprotokoll makroskopisch eine gallige Färbung gezeigt hat, sowie aus den Hautmetastasen konnte ich nicht mehr vorfinden.

*Mikroskopischer Befund.*

Überall, sowohl im Primärgewächs wie in den Metastasen, der gleiche Bau. Vorwiegend in soliden Strängen, gelegentlich in konzentrischen Schichtungen aneinander gelagerte, oft durch brückenartige Anastomosen untereinander verbundene Zellzüge. Zwischen ihnen ein manchmal erweitertes Capillarnetz, dem sich auch hier und da feine Bindegewebsfibrillen hinzugesellen, die dann, zu breiteren Septen werdend, einzelne Zellstränge zu selbständigeren Gebilden abtrennen, ohne jedoch ausgesprochen knotige Krebsnester zu bilden. Stellenweise werden die Krebsstränge schmaler und von weniger Zellreihen gebildet, um dann andererseits wieder zu massiveren Zellkomplexen zusammenzufließen, in welchen die Tumorzellen in größeren Flächen dicht aneinander liegen. Tubulärer Bau nirgends wahrzunehmen. Die Zellen des Tumors sind ebenso wie seine gröbere morphologische Struktur ziemlich gleich- und regelmäßig gebaut; sie sind klein, polyedrisch, zeigen wohl meist erkennbare Zellgrenzen. Die Kernbildungen sind ebenfalls überall gleichmäßig, ziemlich klein, rundlich bis oval, nur selten polymorph. Sowohl Protoplasma als Kernsubstanz sind nicht leicht färbbar, so daß die Schnitte zur färberischen Darstellung der Zellstruktur längere Zeit in Hämatoxylin liegen müssen. Weder Pigment- noch Lipoidablagerung, nur in den an und für sich recht spärlichen nekrotischen Krebsherdchen geringe lipoide Tröpfchen.

Die Knochenmetastase der 6. rechten Rippe zeigt Zerstörung der Rinde und der Spongiosabälkchen und Durchwachsung des Marks mit Krebssträngen, wobei es auf der Oberfläche der Rippe zu einer umfangreichen Geschwulstbildung gekommen ist. Histochemische Anhaltspunkte für eine funktionelle Tätigkeit der Geschwulstzellen sind auch hier nicht vorhanden.

Das Lebergewebe wenig verändert; keine Bindegewebswucherung. Die Leberzellen hier und da etwas atrophisch, an anderen Stellen mehr hyperplastisch. Oft reichlich braunes Abbaupigment enthaltend, hier und da Vakuolen. Die Gallencapillaren sind meistens erweitert, strotzend mit Galletropfen und Gallenzylindern gefüllt. Nirgends Hämosiderin oder Glykogen.

*Zusammenfassung.*

Es handelt sich demnach bei der 46 Jahre alten Kranken um ein offensichtlich ziemlich rasch gewachsenes malignes Adenom in einer cirrhosefreien Leber, das nach Einbruch in die Blutbahn Metastasen,

besonders große im Knochensystem gesetzt hat. Bezüglich der Ätiologie waren keine Veränderungen im Organismus und vor allem auch in der Leber selbst, wie etwa eine Cirrhose, vorhanden, die als Anlaß für die Tumorbildung angeführt werden könnten. Somit komme ich zu dem Schluß, daß es sich auch in diesem Falle um eine angeborene Keimversprengung in der Leber handelt, welche dann zur Geschwulstbildung führte, die allerdings erst auffallend spät zur Auswirkung kam.

Die 3 zuletzt geschilderten Fälle, die alle den hepatocellulären Carcinomen zuzurechnen sind, zeichnen sich durch Metastasenbildung im Knochensystem aus.

Die extrahepatische Metastasierungsfähigkeit der primären Lebercarcinome wird in der Literatur im allgemeinen — man darf wohl sagen — stiefmütterlich behandelt. Manche Abhandlungen erwähnen ihrer kaum, oder man begnügt sich auch lediglich mit einem knappen Vermerk, daß an diesem oder jenem Organe eine Tochtergeschwulstbildung entstanden war, ohne nähere Beschreibung ihrer histologischen Beschaffenheit anzufügen. Es mag dies zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß früher die Autoren noch vielfach der Meinung waren, daß die primären epithelialen Lebergeschwülste auch malignen Charakters überhaupt keine extrahepatischen Metastasen zu bilden imstande seien, und daß diese besonders von *Schöppel* und *Frerichs* in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts vertretene Ansicht lange die Geister beherrschte. Erst allmählich werden, besonders in der neueren Literatur, die Mitteilungen über extrahepatische Metastasen auch bei malignen Leberadenomen bzw. hepatocellulären Carcinomen — ich darf hier zur Nomenklatur kurz einfügen, daß ich die *Ribberts*che Bezeichnung „malignes Adenom“ der Leber für meine Fälle recht charakteristisch gefunden habe und mich daher ihrer bei meinen Ausführungen besonders gerne bediente — häufiger, ein Zeichen, daß ihnen die moderne Forschung mehr Beachtung schenkt und eine größere Bedeutung zuzuschreiben geneigt ist. Lassen doch oft gerade histomorphologische und histochemische Eigenschaften der leberfernen Metastasen eines primären Lebercarcinoms sowie der Vergleich derselben mit den Eigenschaften des Primärtumors in der Leber oft recht gewichtige und wertvolle Schlüsse bezüglich der Histogenese und der Art des Wachstums der Geschwulst zu.

*S. van Heukelom* schreibt noch im Jahre 1894: „Metastasenbildung ist zwar selten, doch kommt sie mitunter vor, z. B. in dem Fall von *Weigert*.“ In der in seiner Abhandlung von ihm selbst zusammengestellten, tabellarischen Übersicht von 34 Fällen von Leberadenomen aus der Literatur sind aber doch 7 Fälle (= 20%) mit extrahepatischen Metastasen aufgezählt, die sich meistens in den Lungen und deren Hilus-

drüsen oder auch in der Pleura und den retroperitonealen Lymphknoten vorhanden. In den von ihm selbst beschriebenen Fällen waren allerdings keine leberfernen Metastasen vorhanden.

Unter den 163 Fällen der *Eggelschen* Tabelle (1901) sind 101 Fälle mit Metastasenbildung aufgezählt, wobei allerdings auch diejenigen 35 Fälle mit einbezogen sind, bei denen nur in den portalen oder Leber-venenästen Tumormassen nachgewiesen wurden. Eine genauere Zusammenstellung und Berechnung aus dieser Statistik bezüglich der Anzahl der Fälle und des Vorhandenseins von Metastasen ergibt folgendes Bild:

	Zahl der Fälle	Metastasen
1. Hepatocelluläre Formen . . . . .	100	36 (= 36%)
2. Cholangiocelluläre Formen . . . . .	17	6 (= 35,3%)
3. Mikrosk. ungeprüfte Fälle . . . . .	46	24
	<u>163</u>	<u>66</u>

d. h. nicht 66% Metastasenbildung, wie *Winternitz* angibt, sondern nur ca. 40,5%.

Dazu kommen noch die 35 Fälle, welche Tumorthromben in den intrahepatischen Blutgefäßen allein, ohne Metastasen in extrahepatischen Organen aufgewiesen haben.

Es waren dies:

	Zahl der Fälle	Metastasen
1. Hepatocelluläre Formen . . . . .	100	30
2. Cholangiocelluläre Formen . . . . .	17	1
3. Mikrosk. ungeprüfte Fälle . . . . .	46	4
	<u>163</u>	<u>35</u>

Also waren im ganzen unter 163 Fällen *Eggels* 101 Fälle (35 + 66) mit Metastasen (= 60,7%).

Erwähnenswert scheint mir an dieser Stelle noch der Vermerk *Eggels* bezüglich der überragenden Häufigkeit von metastatischen Thrombenbildungen gerade in der Pfortader gegenüber denen in den Leber-venen, daß diese letzteren seiner Meinung nach eben wegen der Kürze der Leber-venen bei der Sektion leichter ausfallen und so öfter übersehen werden könnten.

*Wegelin* äußert in seiner im Jahre 1905 geschriebenen Arbeit die Ansicht, daß Metastasenbildungen in den anderen Organen bei dem „Adenomcarcinom“, womit er nach seiner Definition das hepatocelluläre Carcinom bezeichnet, selten sei, trotz des häufigen Vorkommens von Tumormassen in den Leber-venen. Er hält es aber doch für möglich, „daß auch in den Fällen ohne makroskopisch erkennbare Metastasenbildung Tumorzellen in die Lungen gelangen, daß sie aber dort in den kleinen Arterien durch Organisation ihrer thrombotischen Hülle vernichtet oder abgekapselt und dadurch unschädlich gemacht werden“. Diese extrahepatische Metastasierungsfähigkeit, meint *Wegelin*, sei



bei dem reinen Adenocarcinom, d. h. also der hepatocellulären Form seltener als bei den „alveolär gebauten“ Leberkrebsen, welche nach der heute gültigen oder jetzt jedenfalls am meisten gebrauchten Nomenklatur als cholangiocelluläre Formen bezeichnet würden, wenigstens charakterisiert *Wegelin* diesen Geschwulsttypus durch das Vorhandensein eines aus faserigem Bindegewebe bestehenden Stromas. Für diese Ansicht *Wegelins* würde sehr gut der von *Lubarsch* in seiner allgemeinen Pathologie angeführte und abgebildete, ein 7jähr. Mädchen betreffende Fall sprechen, wo in Lungenarterien zum Teil in Organisation begriffene Krebsemboli gefunden wurden.

*Ribbert* wundert sich auch über die verhältnismäßige Seltenheit der Metastasierung der malignen Adenome der Leber, obwohl bei der starken Ausbreitung, die man bei diesen Tumorbildungen im Gefäßsystem der Leber oft feststellen kann, die Möglichkeit einer Metastasenbildung so nahe liegt.

Bei *Winternitz* findet sich (im Jahre 1912), gelegentlich der Erwähnung der Metastasenbildung bei primären Lebercarcinomen, der Vermerk, daß die extrahepatischen Metastasen nicht zahlreich seien, und daß dieselben gewöhnlich zu keiner beträchtlicheren Größe heranwüchsen. Auch er ist der Meinung, daß die Metastasen häufiger und früher bei solchen Carcinomen zur Ausbildung gelangen, die von den kleinen Gallengängen abstammen, und stimmt also hierdurch der schon von *Wegelin* aufgestellten Behauptung zu. Bei 4 der von ihm selbst beobachteten, bzw. beschriebenen 6 Fälle wurden Metastasen in den Lungen gefunden, bei welchen sich die Angabe der Autoren, daß diese meistens nur klein sind, bestätigt fand, was auch *Winternitz* im Hinblick auf den ausgedehnten Einbruch der Geschwulst in die Blutgefäße für verwunderlich und unerwartet hält. Er geht auf diese Tatsache noch näher ein und meint, daß diese verhältnismäßige Kleinheit und Seltenheit der Metastasen bei primären Carcinomen der Leber nicht allein für die Pathologie dieser Geschwulst selbst von Wichtigkeit sei, sondern die Frage, warum gewisse Tumoren allgemeine Metastasen aufweisen, andere wieder nur eine gewisse Vorliebe für ein bestimmtes Organsystem, wie z. B. das Carcinom der Prostata für Knochen hätten, sei auch von dem größten Allgemeininteresse für die Pathologie der Geschwülste überhaupt. Bezüglich der Annahme von *Winternitz* selbst, daß die cholangiocellulären Carcinome eher zur Metastasenbildung neigten und diese dann auch zahlreicher seien — eine Angabe, die sich auch bei *Yamagiwas* Mitarbeiter, Dr. *Kika*, findet — als die hepatocellulären Typen, ist es nicht uninteressant, daß die 4 Fälle von *Winternitz*, in denen überhaupt Metastasen vorhanden waren, der histologischen Beschreibung nach echte hepatocelluläre Carcinome waren.

*Theodorow* stellt unter seinen 3 Fällen zweimal Metastasenbildung fest. Der 1. Fall war eine Geschwulst „vom Charakter der Leberzellen“, die Metastasen in den mediastinalen Lymphdrüsen, auf dem Bauchfell und in den retroperitonealen Lymphdrüsen sowie auch in der rechten Niere gesetzt hatte. Bei dem 2. Fall handelt es sich um einen primären Tumor, der sich „zum Teil aus zylindrischen, zum Teil aus polygonalen Zellen“ zusammensetzte, und der ebenfalls mehrfache Metastasen in beiden Lungen hinterlassen hatte. Der 3. Fall, der nicht zu makroskopisch wahrnehmbaren Metastasen geführt hatte, war ein Carcinom „mit drüsenartigen Bildungen vom Charakter der Gallengänge“. Hier war also gerade das echte cholangiocelluläre Carcinom ohne Metastasierung abgelaufen, während bei den ersten Fällen, unter denen sich ein sicher rein hepatocelluläres Carcinom findet, Lungenmetastasen und bei dem hepatocellulären Tumor sogar ausgedehntere und zahlreichere Metastasenbildung gefunden werden konnte.

In den von mir bearbeiteten 7 Fällen von primärem Carcinom der Leber fand ich in sämtlichen 3 dem cholangiocellulären Typus angehörigen Fällen zahlreichere, nicht sehr umfangreiche Metastasen, während in den 4 dem hepatocellulären Typus, bzw. dem des malignen Adenoms zuzuzählenden Fällen 3mal Metastasenbildungen vorhanden waren. Und zwar war bei der Metastasierung dieser letzten Krebsformen stets oder ausschließlich das Knochensystem beteiligt. Einmal fanden sich die Tochtergeschwulstbildungen in einer Rippe, dann weiterhin einmal im linken Femurhals und endlich in einem Falle auch in einem Schädelknochen. Diese Metastasen waren alle im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Winternitz* und anderen Autoren an den Tochtergeschwulstbildungen von primären Lebercarcinomen, wie z. B. solchen in der Lunge, Pleura oder auch in den periportalen Lymphdrüsen, welche immer nur und für die Autoren in so unerwarteter Weise recht klein waren, besonders in dem Falle mit der Metastase in einem Schädelknochen, zu recht umfangreichen Geschwulstbildungen herangewachsen.

Bevor ich auf diese äußerst bemerkenswerten Befunde näher eingehe, möchte ich noch kurz ein Wort zu der oben angeführten Meinung mancher Autoren sagen, welche die Auffassung verbreiten, daß die hepatocellulären Carcinome seltener und dann erst später zur Metastasenbildung fähig sein sollen als ihre cholangiocellulären Partner. Ein Blick auf die oben auf diese Fragen hin mehr ins einzelne berechnete *Eggelsche* Statistik, die wohl bei der hohen Zahl der dort angeführten Fälle gewiß Anspruch auf Gehör und Zuständigkeit bei der Anstellung solcher Berechnungen erheben darf, zeigt, daß die hepatocellulären und cholangiocellulären Carcinome nahezu gleichmäßig an der Bildung der Metastasen beteiligt sind. Ich fand dort unter 100 Fällen der hepatocellulären Gruppe 36 Fälle mit Tochtergeschwulstbildungen (= 36%)

und 6 metastasierende Fälle unter den 17 dort aufgeführten cholangiocellulären Carcinomen, was einem Prozentsatz von ca. 35,3% der Fälle entsprechen würde. Bezüglich der Geschwulstthrombenbildungen lediglich in den intrahepatischen Blutgefäßen ohne makroskopisch wahrnehmbare leberferne Geschwulstniederlassungen übertrafen sogar die hepatocellulären Carcinome die colangiocellulären bei weitem. Auch die Fälle von *Theodorow*, deren Metastasierungsverhältnisse oben näher geschildert wurden, sowie auch meine eigenen Fälle sind geeignet, die Behauptung von der früheren und zahlreicheren Metastasierungs-fähigkeit als solcher bei den cholangiocellulären Krebsen einzu-schränken und zum mindesten nicht als vollständig sichere und stets zutreffende Lehre gelten zu lassen. Es ist wohl möglich, daß die Ge-schwulstzellen der hepatocellulären Krebse viel empfindlicher und darum leichter zerstörbar sind, sobald sie sich von ihrer Muttergeschwulst und ihrem Mutterorgan weg hinaus in leberferne Bezirke des Körpers wagen, als ihre weitaus widerstandsfähigeren und zäheren, den Gallen-gangsepithelien entstammenden Schwestergeschwulstzellen. Dafür scheint mir auch der auffallende Befund der *Eggelschen* Statistik zu sprechen, wo in 30 bei 100 Fällen von hepatocellulärem Krebs gegen einen bei 17 Fällen von cholangiocellulärem Krebs nur in den Leber-gefäßen allein geschwulsthaltige Thrombenbildungen gefunden wurden, ohne daß es denselben gelungen wäre, makroskopisch wahrnehmbare, d. h. größere Geschwulstniederlassungen in leberfernen Gebieten des Organismus anzulegen. Da liegt eben doch die Annahme sehr nahe, daß die Geschwulstzellen, nachdem sie einmal den Weg in die Blutbahn gefunden hatten, sich wohl auf die Wanderung von ihrem Heimatboden weg in weitere Fernen des Körpers gemacht haben, und daß sie aber hierbei zugrunde gegangen sind. Ihre in jeder Beziehung große Ähnlich-keit mit den Zellen gutartiger Adenome, auf welche ja im Lauf der Besprechungen meiner Fälle wiederholt hingewiesen wurde, spricht ja auch dafür, daß die Zellen der malignen Adenome eben doch mit einer zu geringen Dosis Malignität ausgerüstet sind, um den sofort einsetzen- den heftigen Abwehrvorgängen draußen, fern von dem schützenden Mutterorgan und ohne stetigen Nachschub der Muttergeschwulst, erfolgreichen Widerstand zu leisten und sich trotzdem durchzusetzen, was im Gegensatz hierzu den stets recht anaplastisch aussehenden, maligne beschaffenen und somit für den Kampf um das Wachstum und die Selbsterhaltung auch außerhalb der Leber besonders gut ausge-rüsteten cholangiocellulären Zelltypen viel leichter möglich ist. Von diesem Gesichtspunkt aus muß wohl die Behauptung der Autoren von der früheren und zahlreicheren Metastasenbildung der cholangiocellu-lären Krebse betrachtet werden, wenigstens scheint sie mir auf diese Weise dem Verständnis weniger Schwierigkeiten zu bereiten.

Es liegt aber hierin nicht die einzige Merkwürdigkeit und Rätsel, vor das uns die hepatocellulären Carcinome, bzw. die malignen Adenome der Leber bezüglich ihrer Metastasierung stellen. Die Tatsache, daß in 3 meiner 4 Fälle von malignem Leberadenom Metastasen im Knochen-system vorhanden waren, ließ mich daraufhin die Literatur durchsuchen und finden, daß, wenn auch nicht allzu oft, so doch häufiger schon Knochenmetastasen bei primären Leberkrebsen gefunden und histologisch festgestellt wurden, und daß es sich dabei, um das gleich vorwegzunehmen, soweit die histologische Beschreibung der Fälle ein Urteil zuläßt, fast ausnahmslos um den Typus des malignen Adenoms handelt, der diese Eigenart der Vorliebe für Metastasenbildung im Knochen-system besitzt.

*Eggel* führt in seiner tabellarischen Literaturübersicht 4 Fälle an, die zu Metastasenbildung im Knochensystem geführt haben, und zwar sind es die Fälle 32, 46, 88 und 89, welche alle unter die Rubrik des „Carcinoms der Leberzellen“ fallen. Der Fall 32 ist von *Zahn* im Jahre 1889 mitgeteilt. Hier hatte der Tumor nur eine einzige Metastase, und zwar im Stirnbein gesetzt. In dem Falle 46, welchen *Hanot* und *Gilbert* als 3. Fall in ihrer Abhandlung aus dem Jahre 1888 schildern, war eine Metastase im Sternum neben solchen in den periportalen und peripankreatischen Drüsen vorhanden. Den linken Oberschenkelknochen hatte metastatisch ein primäres Lebercarcinom von adenomähnlichem Charakter befallen, welches *Stahr* im Jahre 1896 beschrieb. Dieser Fall findet sich in der *Eggelschen* Statistik unter Nr. 88 angeführt. Außer der Metastase im Knochen waren hier noch solche in den retroperitonealen Lymphdrüsen, in der Milz, linken Niere, im vorderen Mediastinum, Herz, Gehirn, ferner im rechten Glutaeus maximus und schließlich im rechten dritten Finger vorhanden. Ob diese letztere Metastase im Skelett des Fingers saß, ist aus den *Eggelschen* Angaben nicht zu ersehen. Multiple Knochenmetastasen, und zwar im Kreuzbein, Stirnbein und Brustbein zeigt der nächste Fall (89) der *Eggelschen* Statistik, welchen *M. B. Schmidt* im Jahre 1897 in *Virchows Archiv* beschrieben hat. Es handelt sich um ein Carcinom der Leber mit Cirrhose bei einem 55 Jahre alten Manne, das zu Geschwulstthrombenbildungen in der Pfortader, ferner außer den bereits oben angeführten Knochenmetastasen zu Tochtergeschwulstbildungen in den retroperitonealen Lymphdrüsen, in den Lungen und in den Bronchialdrüsen geführt hatte. Während in diesem Falle in dem primären Tumor in der Leber und auch in den Metastasen offenbar Geschwulstbildungen von mehr cholangiocellulärem Charakter mit bindegewebigem Stroma mit mehr hepatocellulären, vom Autor selbst als mehr leberähnlichen Geschwulstbezirken bezeichneten Formen wechseln, findet sich in dem histologischen Bild der Metastase des Sternums ein „ganz besonderer Bau“. Die großen, protoplasmareichen, meist polyedrischen Zellen der Metastase besitzen „eine unverkennbare Übereinstimmung mit Leberzellen“. Dies spricht sich auch in der besonderen Gliederung der Zellen in dieser Metastase aus, die nicht durch ein Bindegewebsstroma zu alveolären Bildungen geformt sind, sondern von Capillaren wie im normalen Lebergewebe durchzogen werden, so daß das „Prinzip des Leberbaues“ zum Vorschein kommt. Im frischen Präparat dieser Sternummetastase wurde, wie schon in der Einleitung von mir zitiert, eine Gruppe leberähnlicher Zellen gefunden, die Galle enthielten. So liegt also hier zweifellos Gallesekretion in einer Knochenmetastase eines primären Lebercarcinoms vor. Daß es sich in diesem Falle *M. B. Schmidts* um einen hepatocellulären Typus handelt, geht aus den Erörterungen

des Autors im Anschlusse an die histologische Beschreibung dieses Falles hervor, in denen er erwähnt, daß sich die Entstehung des Krebses aus den Leberzellen allenthalben dartun ließ.

*Friedheim* teilt im Jahre 1904 ebenfalls einen Fall von primärem Carcinom der Leber bei einem 57jährigen Manne mit, das neben Metastasen in der Lunge, in den retroperitonealen Lymphdrüsen, den Nieren und auf dem Peritoneum auch eine Tochtergeschwulst in der 3. linken Rippe gebildet hatte. Leider finden sich in der Abhandlung *Friedheims* keine histologischen Angaben, so daß es unentschieden bleiben muß, ob der Tumor ein hepatocelluläres oder cholangiocelluläres Carcinom gewesen ist.

Unter den im Jahre 1907 von *Löhlein* publizierten 3 Fällen von primärem Lebercarcinom finden sich 2 mit Metastasenbildung im Knochensystem. Bei dem ersten Fall (Fall 1 *Löhlein*) handelt es sich „um ein von den kleinen Gallengängen ausgehendes, tubuläres Adenocarcinom“ des rechten Leberlappens bei einem 49jährigen Eisendreher, das neben carcinomatösen Thromben in den intrahepatischen Venen zu zahlreichen Metastasen in der Leber selbst, ferner in den periportalen Lymphdrüsen, der Gallenblasenwand, den Lungen, Nebennieren und Nieren, des Myokards, der Pleura und schließlich des Sternums geführt hatte. Diese letztere Metastase ist auffallenderweise von dem Autor nicht näher histologisch beschrieben, während von den übrigen Metastasen gesagt wird, daß sie im Gegensatz zu dem Primärtumor kein Gallepigment enthielten und außerdem nirgends Schlauchbildungen wie dieser, sondern bindegewebsarme solide Zapfen bildeten. Auch in dem 2. Falle, einer 40jährigen Frau (Fall 3 *Löhleins*), hat der Tumor neben zahlreichen sonstigen extrahepatischen Metastasen und geschwulsthaltigen Thrombenbildungen in den Lebervenen, der Cava inferior, Vena azygos und Mammaria interna zu einer „Carcinosis sterni“ geführt. Die Geschwulst war nach ihrem histologischen Aufbau aus dem hyperplastischen Lebergewebe — die Leber war von Echinokokkus befallen — als Matrix herzuleiten, d. h. es handelte sich um ein malignes Adenom der Leber. Auch in diesem Falle ist eine histologische Beschreibung der Geschwulstmetastase im Sternum nicht angefügt.

Im Jahre 1907 berichtet *Landsteiner* (Sitzungsber. d. k. k. Ademie d. Wiss., Wien, Naturw. Kl. **116**, 175) ebenfalls über Knochenmetastasen bei primären Lebercarcinomen. In diese Arbeit konnte ich leider, wie auch in die im Jahre 1909 in Zürich erschienene von *Bascho*, welche ebenfalls eine Mitteilung über Knochenmetastasen enthält, keine Einsicht nehmen.

In den im Jahre 1911 erschienenen Veröffentlichungen über primäres Lebercarcinom finden sich mehrfache Mitteilungen über Metastasenbildung auch im Knochensystem.

*Goldzieher* und von *Bokay* berichten über 2 Fälle, *Blumberg* und *Huquenin* je über einen Fall dieser Art.

Bei *Blumbergs* Fall handelt es sich um einen 64 Jahre alten Kaufmann, der im April 1909 im Auguste Victoria-Krankenhaus in Schöneberg zur Sektion kam. Der Tumor der Leber war ein malignes Adenom und hatte außer einer Metastase in der linken Niere weitere in den Wirbelkörpern der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule gebildet. Histologisch bot diese Metastase das gleiche Bild wie der primäre Tumor in der Leber.

*Huquenins* Fall war ein 55jähriger Mann, bei welchem aus einem noch intra vitam resezierten Schlüsselbeintumor bereits die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf eine Knochenmetastase eines primären Carcinoms der Leber gestellt wurde. Die Auftreibung des Schlüsselbeines war außerordentlich langsam gewachsen und hatte dem Kranken kaum Schmerzen verursacht. Bei der Autopsie dieses Falles bestätigte sich diese Wahrscheinlichkeitsdiagnose. Die übermäßig vergrößerte Leber

(6000 g) wies eine „Cirrhose mit kompensatorischen Adenomen und mit vielen primär entstandenen Carcinomen auf, die in die Venae hepaticae eingewuchert sind und die Knochenmetastasen gemacht hatten“. Außer der während des Lebens des Mannes operativ entfernten Schlüsselbeinmetastase bestand noch Metastase der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule. Histologisch handelte es sich auch hier wieder um ein malignes Adenom der Leber mit gleichartig gebauten Knochenmetastasen.

Schließlich wäre noch der beiden Fälle *Goldziehers* und *von Bokays* zu gedenken. Den ersten Fall, eine 58jährige Frau, führen die Autoren an 4. Stelle an. Das primäre Carcinom der Leber hatte zu einer Metastase in der 4. rechten Rippe und im linken Femurhals geführt. Der 2. Fall (Nr. 19 der Autoren), ein Carcinoma (Sarcoma) melanoticum bei einem 79jährigen Individuum, ist allerdings sehr zweifelhaft, da es sich kaum um ein primäres Lebergewächs gehandelt haben kann.

Damit habe ich sämtliche in der mir zur Verfügung stehenden Literatur niedergelegten Fälle von primärem Lebercarcinom mit Metastasenbildung auch im Knochensystem aufgezählt, und es fragt sich nun, welche Schlußfolgerungen wir aus diesen Beobachtungen zu ziehen berechtigt sind, und welche Lehren wir aus denselben für die künftige Erforschung der primären Lebergeschwülste zu ziehen haben.

Ein Blick auf die von mir mit Absicht der Zeit nach angeordneten Mitteilungen über Knochenmetastasen in der Literatur zeigt, daß dieselben bis zum Jahre 1911 in stetem Ansteigen begriffen sind. Den Gedanken, daß die Lebercarcinome im Laufe der Jahre eben häufiger zu Siedelungen im Knochen neigen, darf ich wohl schon bei seinem Auftauchen als nichtig zurückweisen. Umgekehrt glaube ich aber, daß mit dem steigenden Interesse auch an den Metastasenbildungen der primären Carcinome der Leber eine erhöhte Aufmerksamkeit auch dem Knochensystem zugewandt wurde. Schließlich waren ja auch in den meisten angeführten Fällen die Geschwulstbildungen im Knochen sehr umfangreich, ja meistens waren sie, wie auch in zweien meiner eigenen Fälle, das hervorstechendste klinische Symptom, das man aber noch in Unkenntnis der Neigung dieser Geschwülste zu Metastasenbildung im Knochensystem nicht genügend würdigte und daher zu wenig in den Bereich der differentialdiagnostischen Erwägungen zu ziehen geneigt war. Da nun aber die echten primären Lebercarcinome, bzw. die malignen Leberadenome seltene Geschwülste sind und die Knochenmetastasen nicht allzu häufig bisher beobachtet wurden, so werden dementsprechend von dem Kliniker Metastasenbildungen in Knochen wohl nur selten anzutreffen sein, trotzdem aber dürfte es sich für ihn, dem bisher bei Knochentumoren vermutlich metastatischen Ursprunges von den Anatomen die Parole: Primärtumor in der Prostata, Mamma oder Thyreoidea, gegeben war, von nun an empfehlen, dieser Trias noch als viertes das maligne Adenom der Leber anzufügen, jedenfalls aber bei jedem unklaren Knochentumor von wahrscheinlich metastatischer Natur stets die Leber einer gründlichen Revision zu unterziehen. Das ist die

erste Lehre, welche aus diesen Untersuchungen, besonders für den Kliniker, zu ziehen wäre und deren Wert bei der ungünstigen Vorhersage der malignen Lebergeschwülste naturgemäß lediglich auf diagnostischem Gebiet gelegen ist.

Dem Pathologen erwächst aber aus diesen Erfahrungen die Aufgabe, bei Untersuchungen von Fällen von primärem Lebercarcinom eine gesteigerte Aufmerksamkeit dem Knochensystem zuzuwenden, welches, wie es *Ponfick* so treffend für die Miliartuberkulose dargetan hat, sicher häufiger, als bisher bekannt, von Metastasenbildungen maligner Leberadenome befallen wird. Denn daß es im wesentlichen die malignen Adenome im Gegensatz zu den cholangiocellulären Typen der primären Leberkrebs sind, welche diese Vorliebe für Ablagerungen von Geschwulstzellen gerade im Knochensystem besitzen, geht aus dem Literaturüberblick und auch aus meinen eigenen Fällen zur Genüge hervor. Das Knochenmark muß eben anscheinend für die sonst so außerordentlich empfindlichen und daher auch leicht zerstörbaren Geschwulstzellen der oft nur mit wenig malignen Eigenschaften ausgestatteten Lebertumoren einen besonders guten Wachstumsboden abgeben, was ja auch daraus erhellt, daß diese Metastasen im Knochen im Gegensatz zu solchen in anderen extrahepatischen Organen, deren merkwürdige Kleinheit ja verschiedenen Autoren schon immer aufgefallen war, zu beträchtlichen und umfangreichen Gebilden heranwachsen können. Ob diese Adenomzellen im Knochen wirklich einen besonders sicheren Schutz und Hort vor allen Abwehrvorgängen finden und deswegen, hier erst einmal angelangt, so gut gedeihen können, und ob darin auch die Analogie zu der Tatsache, daß auch spezifisch sezernierende, also auch nur wenig entdifferenzierte und mit relativ geringen malignen Eigenschaften ausgestattete Adenomzellen anderer epithelialer Organe, wie vor allem der Schilddrüse (und auch Prostata), mit Vorliebe im Knochen Metastasen bilden, ihre Erklärung finden kann, muß noch weiterer Forschung vorbehalten bleiben.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Adelheim, Roman*, Primäres Lebercarcinom und Lebercirrhose. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **14**, 320. 1913. — <sup>2)</sup> *Blumberg, Fritz*, Über das Adenoma malignum hepatis. Inaug.-Diss. Leipzig 1911. — <sup>3)</sup> *Bonnet*, Lehrb. d. Entwicklungsgeschichte. Berlin 1912. — <sup>4)</sup> *Borst*, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — <sup>5)</sup> *Dietrich, A.*, Ein Leberadenom beim Reh. Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. Tübingen **5**, H. 2. 1905. — <sup>6)</sup> *Delkeskamp, Gustav*, Über das primäre Carcinom der Leber. Inaug.-Diss. Freiburg 1896. — <sup>7)</sup> *Eggel, Hugo*, Über das primäre Carcinom der Leber. Zieglers Beitr. **30**. 1901. — <sup>8)</sup> *Fischer, Bernhard*, Über Gallengangscarcinome sowie über Adenome und primäre Krebse der Leberzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**. 1903. — <sup>9)</sup> *Fraser, M. B.*, Ein Fall von Lebercirrhose mit multipler Adenombildung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **165**. 1901. — <sup>10)</sup> *Friedheim*, Über primäre Krebse der

Leber, Gallengänge und Gallenblasen. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **44**. 1904. — <sup>11)</sup> Goldzieher und von Bokay, Der primäre Leberkrebs. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**. 1911. — <sup>12)</sup> Herzheimer, Über das primäre Lebercarcinom. Zentralbl. f. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **17**. 1906. — <sup>13)</sup> Herzheimer, Kasuistische Mitteilungen zur Geschwulstlehre. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**. 1908. — <sup>14)</sup> Herzheimer und Reinke, Allgemeines zur Geschwulstlehre, insbesondere über Wesen und Genese des Carcinoms. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. des Menschen und der Tiere **13**. 1909. — <sup>15)</sup> Herzheimer und Reinke, Pathologie des Krebses. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. des Menschen und der Tiere **16**, II. Abt. 1912. — <sup>16)</sup> Heukelom, van Siegenbeek, Das Adenocarcinom der Leber mit Cirrhose. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. **16**. 1894. — <sup>17)</sup> Hölker, Hermann, Über carcinomatöse Lebercirrhose. Inaug.-Diss. Freiburg 1898. — <sup>18)</sup> Huguenin, B., Über multiples primäres Carcinom der adenomatösen Leber. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **22**. 1911. — <sup>19)</sup> Klotz, Aron, Untersuchungen über die Regenerationsvorgänge in der Leber bei knotiger Hyperplasie. Inaug.-Diss. Basel 1914. — <sup>20)</sup> Lissauer, Max, Über das primäre Carcinom der Leber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **202**. 1910. — <sup>21)</sup> Löhlein, Walter, Drei Fälle von primärem Lebercarcinom. Zieglers Beitr. **42**. 1907. — <sup>22)</sup> Mieremet, C. W. G., Das primäre Lebercarcinom beim Säugling. Zeitschr. f. Krebsforsch. **17**. 1920. — <sup>23)</sup> Nissen, Emanuel, Über Leberadenom bei Cirrhose. Inaug.-Diss. Freiburg 1895. — <sup>24)</sup> Ponfick, E., Über die sympath. Erkrankungen des Knochenmarks bei inneren Krankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **56**. 1872. — <sup>25)</sup> Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn 1914. — <sup>26)</sup> Saltykow, Beginnende primäre Lebercarcinome. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 15. Tagung 1912. — <sup>27)</sup> Schmidt, M. B., Über Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **148**. 1897. — <sup>28)</sup> Schmieden, Viktor, Über den Bau und die Genese der Lebercavernome. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **161**. 1900. — <sup>29)</sup> Schwalbe, Ernst, Über Eisen in Carcinomzellen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **12**. 1901. — <sup>30)</sup> Thorel, Ch., Die Cirrhosis hepatis carcinomatosa. Zieglers Beitr. **18**. 1895. — <sup>31)</sup> Theodorow, Athanas, Zur Kenntnis der primären Leberkarcinome. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **193**. 1908. — <sup>32)</sup> Demura, Über Tuberkulose der Schilddrüse, mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose in Basedowschilddrüsen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **140**. 1917. — <sup>33)</sup> Wätzold, Beitrag zur Frage der Leberadenome. Zieglers Beitr. **39**. 1906. — <sup>34)</sup> Wegelin, Karl, Über das Adenocarcinom und Adenom der Leber. Inaug.-Diss. Bern. Berlin 1905. — <sup>35)</sup> Weigert, Karl, Onkologische Beiträge. II. Über primäres Lebercarcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **67**. 1876. — <sup>36)</sup> Winternitz, M. C., Primäres Lebercarcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**. 1912. — <sup>37)</sup> Yamagiwa, K., Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Lebercarcinoms. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**. 1911. — <sup>38)</sup> Yokoyama, Y., Über tumorförmige circumscriphte Leberregeneration. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **14**. 1913.