

(Aus dem Pathologisch-bakteriologischen Institut der kantonalen Krankenanstalt
Luzern. — Chef: Dr. *Helene Kloss*.)

Zur Entstehung des primären Lebercarcinoms.

Von

Dr. **Hans Rosenbusch** (Zürich),
früherem Assistenten am Institut.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 14. Februar 1926.*)

Die Entstehung einer Geschwulst wurde von *Schwalbe* in formale und kausale Genese getrennt. Die Frage nach der kausalen Genese gilt heute als die brennendere. Die experimentelle Geschwulstforschung versucht sich an ihrer Lösung; wie weit diese Lösung gediehen ist, geht am besten aus der Zusammenfassung *Borsts* in seiner „Allgemeinen Pathologie der malignen Geschwülste“ hervor: „So ist es also der modernen Geschwulstforschung gelungen, bösartige Primärgeschwülste bei Tieren willkürlich hervorzurufen. Daß dies mit den allerverschiedensten Reizen möglich war, ist eine Bestätigung der Erfahrungen aus der menschlichen Geschwulstpathologie. Die Reize sind verschieden und nicht spezifisch. Das Resultat der Reizung ist das gleiche: die Entstehung der malignen Geschwulstzelle. Wie sie entsteht, das bleibt nach wie vor ein Rätsel.“ — Ähnlich äußert sich *Sternberg*.

Dem spezifischen Faktor der Entstehung einer Geschwulst — eines Lebercarcinoms in der Leber beispielsweise — kommen wir vielleicht durch ein immer genaueres Studium der formalen Genese näher: sie wird uns nicht nur darüber aufklären, warum hier ein ortsgleiches, dort ein ortsfremdes Gewächs entsteht; sie wird uns vielmehr auch an die zellularpathologischen Probleme heranführen, in denen sich die Fragen der formalen mit denen der kausalen Genese berühren.

Entscheidende Förderung hat die formale Genese durch die genialen Arbeiten *Eugen Albrechts* erfahren. Durch ihn gewann die *Cohnheim*sche Theorie Form; er betrachtete die Gewächse als „organartige Fehlbildungen“ und versuchte „bei der Deutung ihrer Entstehung diejenigen Gesetzmäßigkeiten zu Rate zu ziehen, welche im Laufe der normalen Entwicklung die normalen Organe zuwege bringen“.

Er wies auf die hervorragende Bedeutung der Entwicklungsfehler hin: „Wenn wir endlich daran denken, daß die ganze Entwicklungsgeschichte das rhythmisch geordnete und kompliziert koordinierte Ineinandergreifen einer immer komplexer

werdenden Anzahl von Mechanismen bedingt, von denen wir bisher nur einige kennen, wenn wir an die Myriaden von Zellen denken, welche hierbei in gesetzmäßiger Weise miteinander sich zu größeren und großen Bildungen vereinigen müssen, so kann es doch wahrlich nicht wundernehmen, wenn bei diesem in seiner Kompliziertheit unerreichten Bau Fehler in Organanlagen, in der Auslösung des Wachstums einzelner Bezirke, dem Zusammentreffen einzelner Zellen usw. vorkommen; und es kann uns ebensowenig wundernehmen, wenn dann, gleich der Entwicklung anderer zeitweilig zurückgehaltener Organanlagen, wie der Zähne usw. erst im späteren Lauf gewissermaßen die Nachentwicklung derartiger Anlageteile erfolgt.“

Die Anschauung *Eugen Albrechts* ist bis heute noch nicht völlig durchgedrungen. Wir arbeiten noch immer mit Anaplasie, Metaplasie und ähnlichen, der normalen Entwicklung zuwiderlaufenden Begriffen, unter denen wir uns nichts Konkretes vorstellen können. Die Entwicklungsgeschichte ist der Geschwulstlehre noch wenig dienstbar gemacht; wir stehen vielleicht so sehr unter dem Eindruck der These *Borsts*, Störungen der Entwicklung und Störungen des Wachstums seien auseinander zu halten, daß wir auch nicht ohne weiteres den Vergleich geschwulstmäßiger Entwicklung mit normaler Entwicklung anstellen. Bevor wir dies aber nicht tun, wird es niemals möglich sein, eben jene Begriffe auszumerzen, noch auch, uns ein klares Bild über die auf Entwicklungsstörungen basierenden Geschwülste zu machen.

Robert Meyer hat vielleicht seit *Albrecht* den stärksten Nachdruck auf die Wichtigkeit der Beziehungen embryonaler Gewebsanomalien zu Blastomen gelegt. Er fordert dazu auf, mehr und mehr Einzelmateriale zu sammeln, um so allmählich eine Übersicht über dieses vornehmlich auf Hypothesen aufgebaute Gebiet zu erlangen. Meines Erachtens ist es außerordentlich wichtig, Gewächse, besonders Carcinome, bei *Kindern* auf diese Verhältnisse zu untersuchen. Ich werde mich bemühen, in der vorliegenden Arbeit diese Ansicht zu begründen, indem ich zeige, daß in Kinder-carcinomen der Leber ihre embryonale Abkunft häufig noch darzustellen ist und daß von ihnen aus gewisse Erscheinungen in Krebsen Erwachse-ner in gleichem Sinne gedeutet werden müssen. Es wurde kürzlich von mir in einem Aufsatz „Über das Carcinom des Nasenrachenraums im frühen Kindesalter“ die Seltenheit der Kinderkrebsen nach den Statistiken von *Philipp* und *Merkel* und nach meiner eigenen Literaturdurchsicht von neuem hervorgehoben. Umso gebieterischer erscheint mir die Forderung, alle diese Carcinome auf Reste embryonaler Keime, auf eventuell nachweisbare Entwicklungsstörungen usw. zu durchforschen.

Anlaß zu den folgenden Betrachtungen gab ein Fall eines eigenartigen Lebergewächses bei einem $8\frac{1}{2}$ Monate alten Kinde, das in unserem Institut zur Autopsie kam.

Die *Krankengeschichte* wurde mir von Herrn *Dr. Widmer*, Kinderarzt in Luzern, gütigst zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Anamnese: J. K. von B., 8 Monate alt, am 5. VII. 1924 von Dr. Widmer in dessen Kinderheim in Luzern aufgenommen.

Erstes Kind gesunder Eltern, 6 Wochen zu früh in normalem Geburtsverlauf geboren. Gewicht 1500 g. Familienanamnese ohne Besonderheit, außer daß der Großvater mütterlicherseits an Carcinoma oesophagi gestorben war. Nach Angabe der Hebammme von vornherein von blaßgelblichem Aussehen. 14 Tage von der Mutter gestillt; dann an Mundfäule erkrankt und danach künstlich genährt: Kuhmilch zur Hälfte mit Wasser verdünnt, zuweilen auch Tee. Trank nie gut. Von Anfang an fiel Dicke des Bauches auf. Mit 4—5 Monaten wurde der Bauch allmählich auffallend groß und nahm zusehends an Umfang zu. Ein 2 Monate vor der Klinikaufnahme befragter Arzt stellte Lebervergrößerung fest. Damals litt das Kind bereits an Atembeschwerden. Zeitweise etwas Erbrechen; der Stuhl sei bereits im 2. bis 3. Monat immer hart gewesen.

Status praesens: Für sein Alter zu kleines Kind, 59 cm lang, Gewicht 5180 g. Sensorium frei; Pat. interessiert sich für seine Umgebung.

Haut äußerst blaß, fahlgelb; kein Ikterus. Bauchdecken gespannt, glänzend, mit deutlicher Venenzeichnung. Bauchumfang 47 cm, Kopfumfang 39 cm, Brustumfang 36 cm; nirgends Drüsenschwellungen. Das Kind hat noch keine Zähne. Mund und Rachen o. B. Leichter rachitischer Rosenkranz. Lungen und Herz o. B. Puls 120. Unterbauch vom Nabel an weich. Zwischen Nabel und Rippenbogen absolute Dämpfung; palpatorisch sehr derbe, massive Organe durchfühlbar. Milz und Leber in ihrer Begrenzung deutlich erkennbar, Leber auch am oberen Rand umgreifbar. Leber und Milz berühren sich anscheinend in einer Spalte in der linken Medioclavicularlinie. Nabel vorgetrieben, kleine Bruchpfote am Nabel.

Nervensystem o. B. Urin o. B. Pirquetsche Reaktion negativ. Hämoglobin: 20 (Sahli). Rote Blutkörperchen: 3 300 000. Weiße: 10 300.

Verlauf: 9. VII. Der Knabe verweigert die Nahrungsaufnahme, er ist im übrigen still, mit einem schmerzvollen Zug im Gesicht. Kein Erbrechen; Stuhlgang etwas selten.

21. VII. Keine auffallende Umfangszunahme des Bauches; starke Gewichtsabnahme. Hämoglobin 18—20 (Sahli). Rote Blutkörperchen 3 250 000. Weiße 9000. Keine Anisocytose, keine Poikilocytose, fast keine Regenerationsformen.

2. VIII. Plötzlicher Verfall. Tod. Gewicht vor dem Tode 4700 g.

Die *Diagnose* des Arztes lautete, gestützt auf den Blutbefund, auf die Vergrößerung von Milz und Leber, deren Berührungsstelle er in der linken Medioclavicularlinie zu palpieren glaubte, mit Wahrscheinlichkeit auf *Jaksch-Hayemsche Anämie*.

Herr Dr. Widmer nahm zunächst selbst eine *Teilektion* des Kindes vor, bei der er Leber und Milz entfernte und zu seinem Erstaunen die Leber in einen riesigen Tumor verwandelt fand. Er brachte die beiden Organe in das Pathologische Institut des Kantonspitals Luzern, und da uns auch die übrige Sektion des Kindes wünschenswert erschien, wurde dieses ebenfalls hierher überführt.

Die *Sektion* wurde am 3. VIII., 15 Uhr, von Fräulein Dr. Kloss ausgeführt; die Sektion der Kopfhöhle wurde nicht gestattet.

Auszug aus dem *Sektionsprotokoll* (Nr. 170/24): *Pathologisch-anatomische Diagnose:* Maligner Lebertumor, in die Bauchhöhle geborsten. Großer Bluterguß in der Bauchhöhle. Schwere allgemeine Anämie. Chronische Milzschwellung. Entzündliche Hyperplasie und Blutresorption in retroperitonealen, supraclavicularen und mediastinalen Lymphknoten. Allgemeiner Marasmus. Lungenemphysem und -ödem.

A. Äußere Besichtigung: Leiche eines Knaben von 55 cm Länge und 3940 g Körpergewicht (ohne Leber und Milz). Von sehr schlechtem Ernährungszustand. Ganz spärliche livide Totenflecke an den abhängigen Partien. Keine Leichenstarre.

Hautfarbe hellgelblich, geradezu weiß; Haut stark gerunzelt, am Halse faltig, ebenso die der Arme. Schädelumfang (Gabella-Protuberantia occip. ext.) 36 cm.

Intercostalräume stark eingesunken.

Äußeres Genitale o. B.

An den Knöcheln keine Ödeme.

B. Innere Besichtigung: Äußerst geringes, blaßgelbes Fettpolster. Muskulatur dünn, blaßrosa. In der Bauchhöhle bei der Teilektion ca. $1\frac{1}{2}$ Liter Blut. Leber und Milz vorher entfernt. Dickdarm stark gefüllt. Appendix frei. Dünndarm leicht gebläht. Magen ziemlich aufgetrieben. Harnblase leicht gefüllt. Leistenkanäle geschlossen. Peritoneum parietale der vorderen Bauchwand glatt und glänzend.

a) Brusthöhle: Lymphknoten hinter dem Corpus sterni etwas vergrößert, reiskorngroß, graurot. Lungen mäßig zurückgesunken und kollabiert, beide frei. Pleurahöhlen beiderseits leer. Thymus minimal, fast nicht sichtbar, hellgelblich.

Herz o. B.

Linke Lunge etwas vergrößert. Pleura glatt und glänzend, Oberfläche geradezu weiß. Schnittfläche der Lunge blaßrosa bis hellgelblich. Leichtes alveoläres Emphysem und leichtes Ödem; es läßt sich ziemlich reichlich hellgelblicher, schaumiger Saft ausdrücken. Schleimhaut der Bronchen fast weiß. Gefäße o. B. Hiluslymphknoten o. B.

Rechte Lunge wie links.

Halsorgane o. B. SuprACLaviculare Lymphknoten bis reiskorngroß, graurot.

b) Bauchhöhle: In der Bauchhöhle liegen einige Bröckel roter, weicher Tumormassen frei.

Nieren o. B.

Retroperitoneale Lymphknoten bis pfefferkorngroß, rot. (In der Umgebung des Pankreaskopfes.)

Mesenteriale Lymphknoten vergrößert, bis kleinbohnengroß, hellgelblich.

Aorta abdominalis o. B.

Femur: Zeigt makroskopisch nichts Besonderes. Die Knochenknorpelgrenze der unteren Femurepiphysen ist eine gerade, schmale Linie. Wirbelsäule o. B. Rippen o. B.

Die bei der Teilektion entfernte *Milz* bot folgende Veränderungen dar: Sie wiegt 18 g; ihre Maße sind 7,5 : 4,3 : 1,8 cm. Oberfläche glatt, bläulichrot, Konsistenz mittel oder eher etwas fest. Schnittfläche von gleicher bläulichroter Farbe. Trabekel treten ziemlich deutlich hervor; Lymphknoten nicht deutlich zu unterscheiden, wenig dunkelrote Pulpa abstreifbar.

Histologische Untersuchung (ohne Leber): *Färbungen:* Hämalaun-Eosin, Hämatoxylin- van Gieson, Hämalaun-Sudan, Elastin-van Gieson.

Herz und *Nieren o. B.*, außer leichter Verfettung der Herzmuskelfasern, sowie der Epithelien der Schaltstücke, der Henleschen Schleifen und der Sammelröhren der Nieren.

Lungen: Emphysem und Ödem, sonst o. B.

Halsorgane mit Schilddrüse, Hoden und Nebenhoden o. B.

Zwerchfellmuskulatur o. B., außer stellenweise etwas hyaliner Degeneration.

Milz: Lymphknötchen mittelgroß, eher klein. Pulpa blutreich, sonst o. B. Trabekel und bindegewebiges Reticulum leicht verdickt.

Nebennieren: Rinde stark lipoidhaltig, sonst o. B.

Thymus: Thymusgewebe in kleinen, eher spärlichen Läppchen zwischen vermehrtem interstitiellem Bindegewebe liegend, fast nur aus Mark bestehend. Hassalsche Körperchen in reichlicher Zahl, oft sehr groß.

Duodenum, Pankreas und Umgebung: Duodenum zeigt in seinen inneren Schichten keine Kernfärbung; sonst o. B. Auch der Ductus choledochus ist, soweit aus den Schnitten ersichtlich, in seiner ganzen Wanddicke ohne Kernfärbung. Pankreasschwanz o. B. Kopf zeigt im ganzen etwas Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, beträchtlich in der Nähe des Ductus choledochus. Benachbarte Lymphknoten hyperplastisch, mit erheblich erweiterten Sinus, starker Wucherung und Desquamation von Sinusendothelien. Reichlich Lymphocyten, Leukocyten und oft viel rote Blutkörperchen in den Lymphsinus. Periportale Lymphknoten leicht hyperplastisch, mit erweitertem Sinus, die hier außer Lymphocyten reichlich Leukocyten, auch rote Blutkörperchen enthalten. Tumorgewebe nirgends vorhanden.

Gallenblase: Auf sämtlichen, an verschiedenen Stellen durch sie angelegten Schnitten ist die Schleimhaut, speziell auf den Kuppen der Falten, ohne Kernfärbung, während sie da und dort in der Tiefe der Schleimhautfalten noch mit Mühe erkennbar ist. Sonst ohne Besonderheit.

Zur Vornahme der *Wassermannschen* Reaktion, die intra vitam nicht angestellt worden war, konnte leider an der völlig ausgebluteten Leiche nicht genügend Blut gewonnen werden. Da Lues, wenn auch nicht als ursächlicher, so evtl. doch als auslösender Faktor der Tumorbildung in der Leber eine gewisse Rolle spielen konnte, erschien es angezeigt, die Wassermannsche Reaktion wenigstens bei der Mutter des Kindes vorzunehmen. Zu diesem Zwecke suchte ich im April 1925 die Eltern des verstorbenen Kindes in B. auf. Ich konnte bei dieser Gelegenheit ergänzend anamnestisch feststellen, daß die Mutter (seit 3 Jahren verheiratet) keine Aborte durchgemacht hatte, daß bezüglich Erblichkeit nichts Auffälliges vorlag; keine Tuberkulose, anscheinend auch kein Alkoholismus der Eltern. Ein zweites, inzwischen geborenes, 1 Monat altes Kind, das ich untersuchen konnte, erwies sich als völlig gesund. Der Wassermann fiel denn auch bei der Mutter negativ aus.

Bevor ich nun zur makroskopischen und histologischen Beschreibung der Leber des Kindes übergehe, ist es nötig, näher auf die vergleichend-anatomisch und phylogenetisch begründeten Abweichungen der äußeren Form menschlicher Lebern einzutreten, die bei der Beleuchtung unseres Falles eine hervorragende Rolle spielen werden und mir zu dessen Verständnis unerlässlich erscheinen. Ich halte mich hierbei in erster Linie an die verschiedenen Arbeiten von *Georg Ruge*, vor allem an sein glänzendes, sehr ausführliches Werk: „Die äußeren Formverhältnisse der Leber bei den Primaten“. *Ruge* hat an einem außerordentlich reichen Material die Varietäten menschlicher Lebern erforscht und sie mit seinen Befunden bei höheren Affen verglichen. Natürlich sollen diese Verhältnisse nur soweit Berücksichtigung finden, als sie unmittelbar auf unsren Fall Bezug haben. *Ruge* weist darauf hin, daß es notwendig ist, für das Verständnis der vielen Abweichungen, die an menschlichen Lebern gefunden werden, auf die Verhältnisse bei den Primaten zurückzugehen. Verwandtschaftliche Beziehungen bestehen sicher zu den niederen Primaten; von den höheren Primaten kommen am ehesten die Anthropoiden in Betracht. Bei den letzteren findet man sogar in gewissen Beziehungen höhere Grade der

Fortbildung als an menschlichen Lebern (z. B. beim Orang). Auch die Entwicklung der menschlichen Leber ist noch nicht abgeschlossen; uns interessieren hier aber nicht die in dieser Richtung deutenden, prospektiven Abarten, sondern vielmehr die retrospektiven Abarten, die Rückschläge.

Man findet diese Rückschläge sowohl in Lebern von Feten und Neugeborenen als auch bei erwachsenen und selbst hochbetagten Individuen. Sie sind demnach angeboren; das Alter übt keinen wesentlichen Einfluß auf sie aus. Die Gesetzmäßigkeit, die sich in ihren Erscheinungsformen immer wieder offenbart, ihr Angeborensein, ihre Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei Primaten: dies alles beweist uns, daß wir es mit wirklichen atavistischen und nicht mit bloßen Zufallsbildungen zu tun haben.

Am auffallendsten treten die Rückschläge wohl da hervor, wo Lappungsverhältnisse vorliegen, die denjenigen einer heute als normal geltenden Leber nicht entsprechen. Die Stammesgeschichte lehrt uns, daß die menschliche Leber aus einem Organ hervorgegangen ist, das mehrere Lappen aufwies, nämlich: einen rechten und linken Stammlappen (*Lob. centr. dext. et sin.*), einen rechten Seitenlappen (*Lob. later. dext.*), einen linken Seitenlappen (*Lob. later. sin.*), einen Dorsallappen (*Lob. dors.*). Der rechte Seitenlappen wird vom rechten Stammlappen durch die rechte Seitenpalte, der linke Seitenlappen vom linken Stammlappen durch die linke Seitenpalte geschieden. Mit der aufsteigenden Entwicklung verschmolz allmählich der rechte Seitenlappen mit dem rechten Stammlappen, der linke Seitenlappen mit dem linken Stammlappen; die beiden Seitenpalten wurden zurückgebildet. Bei den niederen Primaten und unter den Anthropoiden beim Gorilla ist die Spaltung noch regelmäßig vorhanden, bei den übrigen Anthropoiden und bei den Hylobatiden ist bereits die Verschmelzung eingetreten. Wo wir also beim Menschen noch eine Teilung antreffen, dürfen wir sie sicher als Rückschlag auf eine frühere Einrichtung betrachten. Einen Fall mit vollkommener Teilung links und rechts und tiefen Seitenpalten beschrieb *Bolk* bei einem 63-jähr. Manne. Im allgemeinen sind aber Seitenlappen und Seitenpalte links viel seltener zu finden als rechts, was *Ruge* dadurch erklärt, daß der linke Lappen ohnedies stärker rückgebildet ist. Das häufige Auftreten einer rechten Seitenpalte oder ihrer Reste bei menschlichen Embryonen wie auch bei Erwachsenen zeigen andererseits, daß sie wohl noch nicht lange beim Menschen verschwunden sind.

Orientieren wir uns nun über den Verlauf zunächst der *rechten Seitenpalte* bzw. ihrer Überreste! Sie dehnte sich ursprünglich von der Pforte auf der intestinalen Leberfläche zum Lebervorderrande und von dort über die Zwerchfellfläche bis zum Kranzbande aus. Auf dieser Strecke kommen alle nur möglichen Spaltreste vor: Die Spalten können ganz unterbrochen oder es kann an der Stelle der Unterbrechung ein subseröser Strang das letzte Zeichen der einstigen Bildung sein. Auch nur portale oder nur coronale Reste werden angetroffen. Wo Reste der Seitenpalte sich nur auf der intestinalen, nicht aber auf der gewölbten Fläche finden, bieten sich durch die Möglichkeit des Auftretens von Nebenspalten und Nebenfurchen für die Deutung gewisse Schwierigkeiten. Als solche Nebenspalten kommen hier in Betracht: Die *Fissura praeevesicalis*, die vom Grunde der Gallenblase ihren Ausgang nimmt, und die *Fissuræ praecaudatae*, d. h. die vor dem Gebiete des Caudallappens und ventral von der ursprünglich den Caudallappen vom rechten Seitenlappen scheidenden *Fissura lobi caudati* liegenden Spalten. Man kann eine *Fissura praecaudata anterior* und *posterior* unterscheiden. Sie erreichen gewöhnlich den *Margo anterior* nicht, können aber auch wie eine Seitenpalte in ihn einschneiden. Die Nebenspalten kommen in allen denkbaren Kom-

binationen mit den Seitenspaltresten vor; es handelt sich bei ihnen nach *Ruge* um sekundäre, auf mechanische Einflüsse (wie Zwerchfellatmung usw.) zurückzuführende Bildungen: „Für viele Formerscheinungen darf unbeschadet der Bedeutung der als gesetzmäßig erkannten zugegeben werden, sie seien zufälliger Art, abhängig von dem gestaltungsreichen Material der Leber.“ (*Ruge*.)

Unter den Resten der rechten Seitenspalte auf der intestinalen Fläche sind nach *Ruge* wiederum verschiedene Variationen möglich: 1. Ausdehnung von der Pforte bis zum Lebervorderrande; portomarginaler Grenzrest. 2. Erhaltensein eines portalen, Verödung eines marginalen Restes der rechten Seitenspalte. 3. Verödung der portalen, Erhaltenbleiben der marginalen Strecke der rechten Seitenspalte. 4. Portale und marginale Verödung des Spaltrestes; interportomarginaler Rest. Uns interessiert als für unseren Fall einschlägiger und zugleich häufigster Befund die dritte Möglichkeit. *Ruge* schreibt hierüber: „Der marginale Rest pflegt eine Strecke weit auch in die Zwerchfellfläche einzudringen. Läuft die Spalte oder Furche auf der Intestinalfläche in die Gallenblasengrube oder neben ihr aus, so kann kaum ein Zweifel über ihre Natur auftauchen. Schneidet sie aber den Leberrand sehr weit lateral, so besteht auch die Möglichkeit, daß eine Sekundärfurche vorliege. Befunde mit gleichzeitigem Auftreten beider Furchenarten können für die Einzelfurchen wegleitend werden.“ (Bd. 42, S. 398.)

In dem bereits oben erwähnten Caudallappen haben wir nach *Ruge* vergleichend-anatomisch ein Anhangsgebilde eines einstigen *retroportalen Dorsallappens* vor uns; desgleichen im Lobus papillaris. Beide Lappen waren selbständige. Diese ursprüngliche Selbständigkeit kann sich noch heute, wo die Lappen zum Processus caudatus und Processus papillaris des Lobus Spigeli rückgebildet sind, äußern: Der Papillarteil geht bisweilen in einen frei sich abhebenden Fortsatz über; es kehrt manchmal auch eine völlige Spaltung in zwei Lappen wieder. Der Caudallappen kann durch eine Fissura lobi caudati vom rechten Seitenlappen, dem er erst sekundär einverlebt wurde, getrennt sein.

Nebenspalten und Nebenfurchen, deren noch eine ganze Reihe aufzuzählen wären, finden sich mit Vorliebe am *Lobus praeportalis* sive *quadratus*, der im Gebiete des rechten Stammlappens liegt. Was aber für uns wichtiger ist: Es treten auch gestielte Läppchen am linken Rande des Lobus quadratus auf. Diese Läppchen finden sich sowohl bei niederen Primaten als auch bei Hylobatiden und Anthropomorphen, bei Schimpanse und Orang sogar sehr deutlich. „Es liegt auch für sie nahe, ihre Ausbildung auf die durch die Zwerchfellatmung verursachten Verschiebungen des Lobus praeportalis zurückzuführen. Eine mechanisch wirkende Kraft wird beim Entstehen von Spalten und Läppchen mitgespielt haben müssen. Die Klarlegung wird für jeden Einzelfall zu geschehen haben.“ (*Ruge*.)

Gehen wir nun zum linken *Leberlappen* über! Es wurde bereits erwähnt, daß links das Auftreten einer Seitenspalte wesentlich seltener ist als rechts. Sie kommt nach *Ruge* zunächst an verschiedenen Stellen vor: An der Wandfläche der Fossa ligamentum ductus venosi, an der linken Wandfläche der Fossa venae umbilicalis, an der gewölbten Oberfläche des linken Lappens in der Nähe des Kranzbandes, ferner von der Incisura umbilicalis sagittal oder schräg nach links hinten einschneidend. Jedoch können sich auch links von der Incisura umbilicalis Seitenspaltenreste als Einschnitte finden. „Die Anheftung des Sichelbandes kann bei der Bestimmung wegleitend sein.“ Je nachdem, ob die linke Seitenspalte von der Incisura umbilicalis selbst oder links von ihr ausgeht, kommt dem linken Stammlappen noch ein Feld links von der Incisur zu; die Ausdehnung des linken Stamm- und Seitenlappens wechselt bei den verschiedenen Befunden, auch anderer Autoren (*Parson, de Burlet*) bedeutend. Bemerkenswert sind besonders noch die Fälle von *Bishop Harman* und von *Boettcher*, in denen ein linker Seitenlappen

abgeschnürt bzw. sogar völlig vom Stammlappen durch eine Bindegewebsplatte getrennt war.

Schließlich noch einige Bemerkungen zur *Grenze des rechten und linken Lappens*. Sie wird oben vom Ligamentum falciforme, unten von der Hauptlängsfurche gebildet, die gewöhnlich in derselben Sagittalebene liegen, aber auch aus derselben gegeneinander abweichen können. Vorn treffen beide an der Incisura umbilicalis zusammen. Bei der Besprechung der Incisura sagt *Ruge*: „In der Regel fällt der Einschnitt mit der Anheftung des Ligamentum falciforme zusammen. Nicht selten schneidet das obere Ende der Incisur eine Strecke weit in den linken, zuweilen auch in den rechten Lappen ein.“ Tiefe Incisuren entsprechen dem ursprünglichen Zustand.

Alle diese Abweichungen und Rückschläge an menschlichen Lebern zuerst zu erörtern, erschien mir um so dringlicher, als in unserm Falle, wie die nachfolgende Beschreibung der Leber zeigen wird, die Übersicht durch die außerordentliche Gewächsbildung ungemein erschwert wird.

Makroskopische Beschreibung der Leber (Abb. 1).

Die Leber misst 18 : 14 : 9 cm; ihr Gewicht beträgt 900 g. Außer einigen kleinen, gleich zu beschreibenden Teilen ist sie vollständig in eine im ganzen grobhöckerige Gewächsmasse umgewandelt. Ihre äußere Form ist sehr stark entstellt, die Teilung in rechten und linken Lappen im Gewächsgebiet verwischt und auch mit Hilfe des Ligamentum falciforme und der Incisura umbilicalis, wie wir später sehen werden, nicht ohne weiteres erkennbar.

An der intestinalen Fläche sind die Fossae sagittales dextra et sinistra noch angedeutet. Die Gallenblase liegt an normaler Stelle; sie hat keine Beziehungen zum Gewächs, ist frei, ohne Besonderheiten. In der Fossa sagittalis sinistra das Ligamentum teres, auf Schnitt ein solider Strang, ebenso das Ligamentum venosum Arantii.

Der *rechte Lappen*, der einfacher, leichter zu deutende Verhältnisse aufweist als der linke, zeigt nur in einem bis 3,5 cm breiten, zu äußerst rechts sitzenden Teil makroskopisch Leberbeschaffenheit, ist auf Schnitt gelb; die Läppchenzeichnung mäßig deutlich. Da, wo diese Zeichnung aufhört und das Gewächsgewebe anfängt,



Abb. 1. *a* = rechter Seitenlappen; *b* = Lobus Spigelii mit Lobus papillaris (links) und Lobus caudatus (rechts); *c* = Fissura lat. dextra (nicht sichtbar, da r. Seitenlappen infolge Fixierung abgebogen); *d* = Fiss. praecaudata ant.; *e* = gestieltes Läppchen am Lobus quadratus; *f* = Lig. falciforme (auf die Unterfläche übergreifend); *g* = fragile Furche im linken Leberlappen (vielleicht Incis. umbilicalis); *h* = aufgebrochener Tumorknoten; *i* = lateraler Teil des linken (gewächshaltigen) Leberlappens.

findet sich im Margo anterior eine 1 cm tiefe Spalte, die sowohl in die Facies anterior als in die inferior einschneidet. Sie begrenzt an der Intestinalfläche die Fossa vesicae felleae nach rechts. Eine zweite ebenfalls tiefe Spalte zieht weiter lateralwärts vom Margo anterior ca. 2 cm weit nach medial oben, portalwärts; sie ist jedoch nur an der unteren Leberfläche vorhanden.

Es handelt sich bei dieser zweiten Spalte zweifellos um eine Nebenspalte, und zwar um eine Fissura praecaudata anterior. Ihr gleichzeitiges Vorkommen erleichtert uns die Deutung der erst beschriebenen, die durch ihre Eigenschaften als Rest der rechten Seitenpalte gekennzeichnet ist. Wir haben es hier mit der von *Ruge* erwähnten, bereits früher zitierten Möglichkeit der Verödung der portalen Strecke der rechten Seitenpalte zu tun, während die marginale Strecke erhalten geblieben ist. Dementsprechend dürfen wir das rechts von der Fissura lateralis dextra liegende Stück des rechten Leberlappens als rechten Seitenlappen betrachten: Dieser rechte Seitenlappen ist anscheinend von Gewächsgewebe völlig frei. Dagegen nimmt dieses den ganzen ursprünglichen rechten Stammlappen ein, der dadurch einen 4—5 mal größeren Umfang besitzt als der dem rechten Seitenlappen entsprechende Leberteil. Mehrere untern Falten im rechten Seitenlappen dürfen wohl ohne weiteres auf Kompression durch die gewaltige von links andrängende Gewächsmasse zurückgeführt werden.

Der Lobus Spigeli ist schmal, haftet ohrmuschelartig dem rechten Seitenlappen an; zugleich ruht er auf der großen Gewächsmasse. Seine untere Hälfte zeigt deutliche Lappung in einen Lobus caudatus und einen Lobus papillaris, die beide bis 1,5 cm lang, 1 cm breit und 2—3 mm dick sind. Auch hier liegt also wieder eine phylogenetische Reminiszenz vor. Auf Schnitt ist der Lobus Spigeli von Tumor gänzlich frei. Eine ähnliche Kombination einer rechten Seitenpalte mit einer Fissura praecaudata anterior bei Erhaltensein eines ausgesprochenen Papillarlappens hat *Ruge* (Bd. 42, Abb. 97, S. 392) an einer im übrigen gesunden Leber abgebildet.

Der Lobus quadratus ist wie der übrige rechte Stammlappen, dem er angehört, völlig in der Geschwulst aufgegangen, außer einer ca. 3 mm dicken oberflächlichen Schicht. Und gerade hier begegnen wir wieder einem atavistischen Zustand: Der dünnen oberflächlichen Lebergewebsschicht hängt am linken Rande des Lappens ein feines, 1,5 cm langes, 7 mm breites und 2—3 mm dickes gestieltes Läppchen an. Daß bei der Entstehung dieses Läppchens in unserem Falle durch die Geschwulstbildung bedingte mechanische Kräfte mitgewirkt haben, liegt nach *Ruges* Ansichten nahe. (Siehe oben.)

Vom rechten Stammlappen geht das Gewächs ohne Grenze in den *linken Leberlappen* über, den es völlig besetzt hält. Suchen wir eine Grenze zwischen rechtem und linkem Lappen festzustellen, so scheitern wir daran, daß die Incisura umbilicalis an der üblichen Stelle fehlt, d. h. wo an der Intestinalfläche das Ligamentum teres an die Leber herantritt und wo auf der Vorderfläche das Ligamentum falciforme am Margo anterior ansetzt. Man sieht hier auch nicht die geringste Andeutung einer Einkerbung. Dagegen findet sich ungefähr in der Mitte zwischen Ligamentum falciforme und linkem Leberrand eine kräftige Incisur im Margo anterior, und, von ihr ausgehend, eine vertikal nach oben ziehende, tiefe Furche in der Vorderfläche, die bis zur mittleren Höhe der Leber reicht.

Nach einem Parallelfall zu dieser Furche suchen wir in der Literatur vergebens. Es ist also am wahrscheinlichsten, daß sie irgendwie mit unserer Geschwulst in Zusammenhang zu bringen ist. Zu ihrer Erklärung scheinen mir drei Möglichkeiten denkbar:

1. Es handelt sich um die durch die Gewächsbildung verlagerte Incisura umbilicalis. *Ruge* schreibt: „In der Regel fällt der Einschnitt mit der Anheftung

des Ligamentum falciforme zusammen.“ Es ist aber nicht einzusehen, warum es nicht auch von dieser Regel eine Ausnahme geben soll, gerade in einem Fall, wo durch eine schrankenlose Zellwucherung der normale Organisationsplan förmlich über den Haufen gerannt wird. Ob in unserem Falle die Incisur nach links verschoben oder durch die sicher erhebliche Dehnung der Serosa das Ligamentum falciforme gewissermaßen auf den rechten Leberlappen heraufgezogen wurde, läßt sich nicht entscheiden. Die Tiefe der Incisur würde einem ursprünglichen Zustande entsprechen.

2. Die Furche stellt den Rest einer Fissura lateralis sinistra dar. In diesem Falle müßte man annehmen, daß die Incisura umbilicalis entweder gar nicht angelegt oder durch die Geschwulst verwischt wurde; ob besonders der letztere Prozeß im Rahmen des Möglichen liegt, ist äußerst fraglich. Es könnte aber auch die Incisur mit der linken Seitenpalte zusammengefallen sein.

3. Die vorhandene Furche hat weder eine topographische noch eine phylogenetische Bedeutung, sondern ist einfach ein Zufallsprodukt des Gewächses.

Diese letzte Möglichkeit scheint mir immerhin die unwahrscheinlichste, denn die Furche schneidet so tief in das Gewebe ein, daß sie doch eher einer beabsichtigten Anlage entsprechen dürfte. Fordert nun einerseits das viel häufigere Vorkommen einer rechten Seitenpalte noch lange nicht das gleichzeitige Auftreten einer linken Seitenpalte, so legen es andererseits doch mindestens alle die anderen atavistischen Zustände, die wir bisher antrafen, nahe, nach einer linken Seitenpalte zu forschen. Ob wir aber die beschriebene Furche als solche ansprechen dürfen, ist wohl kaum zu entscheiden, um so weniger, als die Verhältnisse noch durch folgenden Befund verwickelt werden:

Dem linken Rande des gewächshaltigen linken Lappens lagert ein feines ca. 1 mm dickes, 3 mm breites Lebergewebsstreifchen an, das nach oben wie nach unten geschwulsthaftig wird und an Breite und Dicke zunimmt. Es ist durch eine feine Furche gegen das Gewächs abgesetzt. Auch bei diesem Streifchen könnte es sich um den linken Seitenlappen handeln, und zwar um einen stark atrophisch gewordenen, der ähnlich wie derjenige im Falle von *Bishop Harman* fast gänzlich vom Stammlappen getrennt ist. Dann müßten wir die oben besprochene Furche als Incisura umbilicalis betrachten (Möglichkeit 1, evtl. auch 3), den links von ihr liegenden Teil des Gewächses als zum linken Stammlappen gehörig. Oder aber das Streifchen ist nichts anderes als der lateralste, nur teilweise geschwulstig gewordene Teil des linken Seitenlappens; der Deutung der tiefen Furche als linker Seitenpalte (Möglichkeit 2) stände so nichts im Wege.

Man sieht: während wir uns auf der rechten Leberseite klaren Verhältnissen gegenüber fanden, kommen wir links über Hypothesen nicht hinaus. Für alle die angestellten Kombinationen — und es sind noch weitere denkbar — ließen sich aus der Literatur Belege anführen von Beobachtungen an im übrigen gesunden Lebern. Das Wichtigste für uns ist jedoch die Geschwulstbildung, und für diese ist es von untergeordneter Bedeutung, wo der genaue Sitz der Fissura lateralis sinistra ist. Halten wir nur fest, daß auch im linken Leberlappen Verhältnisse vorliegen, die an eine Trennung in Stamm- und Seitenlappen und damit an ein Bestehenbleiben eines schon bei höheren Primaten nicht mehr vorkommenden Zustandes denken lassen. Während aber der rechte Seitenlappen und der ehemalige Dorsallappen vom Gewächs gänzlich ausgespart und nur der rechte Stammlappen von ihm besetzt wurde, ist der ganze linke Lappen in der Geschwulstmasse mit Ausnahme des seitlichsten Teiles aufgegangen.

Das *Gewächs* ist ungefähr kindskopfgroß, fast überall von einer glänzenden, oft ziemlich dicken, milchigen Kapsel überzogen, unter der da und dort noch eine ganz schmale, kaum $1/2$ mm dicke Schicht von Lebergewebe liegt. Das knollige

Gewächs besteht aus haselnuß- bis hühnereigroßen Knoten, von denen die größeren weich und blaurot gefärbt sind. An anderen oberflächlich grau-weißlich erscheinenden Stellen ist die Konsistenz mehr derb. An der Unterfläche des linken Lappens, unmittelbar an die Fossa venae umbilicalis angrenzend, sitzt ein hühnereigroßer Knoten von äußerst weicher Konsistenz; die Kapsel fehlt über ihm auf frankenstück-großer Fläche; das Gewebe ist hier außerordentlich zerfetzt, stark durchblutet. (Das Kind soll sich von dieser Stelle aus in die Bauchhöhle verblutet haben.) Unter dem noch erhaltenen Teil der Kapsel sind mehrere von der im übrigen bläulichroten Umgebung abstechende, bis linsengroße, schwefelgelbe Herde sichtbar.

Pforte: Es werden zunächst die großen Gefäße und Gallenwege an der Pfortader präpariert. Die Verzweigungen des rechten Hauptastes der Pfortader und

des rechten Astes des Ductus hepaticus lassen sich mit Leichtigkeit in den rechten Seitenlappen und in den Lobus Spigeli verfolgen. Dagegen stößt man sofort auf Schwierigkeiten bei der Verfolgung der Verzweigungen des den rechten Stammklappen und den linken Leberlappen versorgenden linken Hauptastes der Pfortader und des linken Astes des Ductus hepaticus; sie lassen sich makroskopisch nur bis an die Grenze des Gewächses erkennen. — Die rechte Vena hepatica ist ebenfalls deutlich in ihre Äste verfolgbar. Die linke dagegen liegt wohl auf längeren Strecken fast unmittelbar unter der Kapsel, teilt sich dann aber auf, und die Verästelungen wer-



Abb. 2. Schnittfläche des Gewächses; rechts ist der normale Seitenlappen vom Schnitt getroffen.

den bald so klein, daß sie sich vom Rande der Gewächsmassen an der weiteren Verfolgung entziehen. Es liegen also anscheinend in den gewächsigen Teilen andere Gefäßverhältnisse vor als in den gesunden. Soweit sich die Gefäße makroskopisch übersehen lassen, finden sich nirgends Gewächsmassen in ihnen.

Schnittfläche (Abb. 2): Die Schnittfläche setzt sich teils aus erbsen- bis haselnußgroßen, teils aus größeren, bis mandarinengroßen Knoten zusammen. Die einen Knoten, vorwiegend die größeren, sind weich, schwammig, blaurot oder blaurot und gelbgrünlich gefleckt. Sie zeigen Felderung; die Felder sind stecknadelkopf- bis erbsengroß. Die anderen Knoten sind derb, hellgelblich, körnig bis höckerig; die Höcker erreichen Stecknadelkopfgröße. Zwischen den verschiedenen Arten von Knoten bestehen jedoch Übergänge und Kombinationsformen hinsichtlich Größe, Farbe und Konsistenz. Der geplatzte Knoten an der Unterfläche der Leber hat ganz besonders weiche Konsistenz, sieht weich-schwammig aus, ist größtenteils blaurot, zum Teil hellgelblich, sehr morsch, zerbröckelnd.

Die Mitte der Geschwulst wird auf einer etwa walnußgroßen Stelle von sehr derbem, schwieligem, hellgrauem Bindegewebe eingenommen, das in Form teils

sehr breiter, teils allmählich sich verschmälernder Septen zwischen die Knoten nach allen Richtungen hin ausstrahlt. Die Felder und Höcker der Knoten sind teils durch ziemlich breites, teils äußerst feines Bindegewebe umscheidet. Die größeren Knoten werden bisweilen durch stärkere Bindegewebszüge geteilt.

Der größte zentral liegende Knoten zeichnet sich durch besonders breite, bindegewebige Umscheidung aus; sie ist im allgemeinen 3—4 mm breit und geht auf einer Seite in die dicke zentrale Bindegewebsmasse über. In diesem Knoten fallen mehrere kirschkern- bis haselnußkerngroße, graue, gallertige Massen auf, die übrigens kleiner auch in anderen Knoten vorkommen.

Der rechte Seitenlappen erweist sich auf sämtlichen durch ihn angelegten Schnitten als völlig geschwulstfrei. Er ist überall da, wo das Tumorgewebe des Stammlappens an ihn herantritt, scharf gegen dieses abgesetzt, und zwar durch eine mehr oder weniger breite bindegewebige Scheide. Auch ein größerer Ast der Vena portae, der ungefähr in derselben Vertikalebene liegt, wie die außen beschriebene Fissura sagittalis dextra, bildet eine deutliche Grenze des rechten Seitenlappens gegen den Stammlappen. Ebenso ist der Lobus Spigeli auf sämtlichen Schnitten frei von Geschwulstgewebe.

Histologische Untersuchung der Leber.

Die von den verschiedensten Stellen der Leber und des Gewächses entnommenen Stücke wurden teils in Formalin, teils in absoluten Alkohol eingelegt und von ihnen teils Gefriermikrotomschnitte, teils Celloidinschnitte angefertigt. Aus einem der Celloidinblöcke wurden Serienschnitte angelegt. Färbung erfolgte mit Hämalaun-Eosin, nach *van Gieson*, sowie mit Elastin nach *Weigert* kombiniert mit *van Gieson* gefärbt, an den Gefrierschnitten auch mit Sudan und Mucicarmin (Gegenfärbungen beide Male mit Hämalaun). Die Celloidinschnitte wurden außerdem zur Darstellung des Glykogens nach *Best*, zur Darstellung von Eisen mit der Berlinerblaureaktion nach *Perls-Stieda*, zur Verdeutlichung des Bindegewebes nach *Giems*a und nach der Methode von *Mallory* gefärbt. An Paraffinschnitten stellte man die Gitterfasern mit der Methode von *Maresch* dar. Um eventuelle Pigmente gut hervortreten zu lassen, wurden Schnitte von mehreren Stellen nur mit Hämalaun allein gefärbt. An verschiedenen Blöcken, die mit der *Weigert*-schen Neurogliaebeize vorbehandelt und in Celloidin eingebettet worden waren, wurde die *Eppingersche* Methode auf Gallencapillaren durchgeführt. Schließlich wurden kleine Leberstückchen nach *Levaditi* behandelt; wie zu erwarten war, wurden Spirochäten nicht gefunden.

Die Schnitte aus dem rechten Seitenlappen erscheinen völlig frei von Gewächsgewebe. Die Läppchenzeichnung ist deutlich, der Verlauf der Leberzellbalken durchaus normal, die Leberzellen von durchaus gewöhnlicher Größe und Gestalt. Zelleib und Kern in normaler Weise färbbar, keine Mitosen. Vorwiegend in der Läppchenmitte diffuse, ziemlich erhebliche, fein- bis mittelgroßtropfige Leberzellenverfettung. Kupffersche Sternzellen lipoidfrei, Glykogen nicht nachweisbar; ebenso wenig Hämösiderin oder anderes Pigment. Die Gitterfasern zwar deutlich zwischen den Leberzellbalken sichtbar, aber nicht vermehrt, interlobuläres Bindegewebe nicht verbreitert; Gallengänge in gewöhnlicher Anzahl. Ganz vereinzelt kleine Blutbildungsherde.

Nach der Grenze des rechten Seitenlappens gegen das Gewächs hin erscheinen die Leberläppchen mehr und mehr abgeplattet. Die radiäre Stellung der Leberzellbalkchen schwindet allmählich, und schließlich liegen die Bälkchen fast durchwegs parallel zu der lang ausgezogenen Vena centralis. Sie haben dieselbe Richtung wie die den Tumor umgebende, 0,5—2 mm dicke Bindegewebsscheide, zu der sie sich konzentrisch einstellen. Die Leberzellen erscheinen kleiner, zusammen-

gedrückt, enthalten hier und da etwas reichlicher großtropfiges Fett. Zwischen den Zellen mehrfach kleine Blautaustritte, interlobuläres Bindegewebe in geringem Maße verbreitert.

Es folgt hierauf eine bald dünneren, aus feinen Fibrillen bestehende, bald breitere und dann recht gefäßreiche Schicht fibrösen Bindegewebes, die das Gewächsgewebe scharf gegen das Lebergewebe abgrenzt. Diese Grenze liegt, wie schon bei der makroskopischen Beschreibung erwähnt wurde, ungefähr in derselben Vertikalebene wie die Fissura lateralis dextra.

Hinten der Bindegewebsscheide nach links stößt man stellenweise sofort auf Gewächsgewebe, während an anderen Stellen sich nochmals eine ganz schmale Schicht von Lebergewebe einschiebt, das jedoch ein etwas anderes Ausschen hat als das oben beschriebene. Läppchenzeichnung hier undeutlich, die Bälkchen liegen regellos und bilden ein ziemlich weitmaschiges Netz; zwischen ihnen stark erweiterte Capillarräume. Die Sternzellen deutlich erkennbar, nicht verfettet. Die Balken bald etwas breiter, bald etwas schmäler infolge der etwas schwankenden Leberzellgröße, deren Leib und Kern die gewöhnliche Färbbarkeit behalten; die Verfettung der Zellen erreicht keinen stärkeren Grad. Irgendwelche Atypien sind nicht zu finden. Gitterfasern und interlobuläres Bindegewebe hier deutlich vermehrt. Es handelt sich offenbar um eine schmale Zone von dem rechten Stammappen angehörendem Lebergewebe, da sie ja rechts von der von uns als Grenze angenommenen, die beiden Lappen trennenden, ziemlich genau in der Fortsetzung der Fissura lateralis dextra liegenden Bindegewebsschicht auftritt. Alle diese Abweichungen beruhen offensichtlich auf dem Druck des stark von mehreren Seitenandrängenden Gewächsgewebes. Von dem Gewächs ist dieses Lebergewebe durch das die einzelnen Geschwulstknoten umscheidende Bindegewebe abgetrennt.

Und nun das Gewächs selbst! Es bietet ein ungemein abwechslungsreiches Bild, das von vornherein nicht den Eindruck einer einheitlich ausgebildeten Geschwulst macht; es betrifft dies sowohl das Verhältnis von Parenchym zu Stroma als das der einzelnen parenchymatösen Teile untereinander. Ich beginne mit der Beschreibung dieser letzteren als der für das Wesen der Neubildung wichtigeren und will versuchen, einzelne der trotz der unendlichen Mannigfaltigkeit in der Zusammensetzung immer wiederkehrenden Phasen auseinanderzuhalten.

1. Am leichtesten verständlich sind wohl die in ihrem Bau normalem Lebergewebe ähnelnden Teile. Wir finden da große Bezirke, die sich aus ein- bis mehrreihigen, oft ziemlich langen, meist unregelmäßig angeordneten Zellbälkchen zusammensetzen. Zuweilen stellen sie sich mehr oder weniger parallel zueinander, andere Male schichten sie sich konzentrisch um ein Zentrum anders beschaffener Zellen, die später beschrieben werden. Die Zellbälkchen werden, wo sie schön entwickelt sind, immer von einem feinen Capillarnetz mit bald engerer, bald weiterer Lichtung begleitet. Bindegewebe findet sich nicht zwischen ihnen. Sie setzen sich aus polygonalen Zellen zusammen, deren Leib sich mit Eosin schön hellrot färbt; die Größe des runden bis ovoiden Kernes wechselt in geringem Maße, ebenso seine Färbbarkeit mit Hämalaun; gewöhnlich ist er ziemlich hell, bläschenförmig, enthält einen oder mehrere Nucleoli; Mitosen ziemlich spärlich. Hier und da kann man beobachten, wie zwei zusammenliegende Zellbälkchen auf eine kurze Strecke auseinanderweichen und so ein unter dem Mikroskop haardünn aussehendes Lumen einschließen. Ziemlich selten legen sich die Zellen radiär um ein solches Lumen; sie werden dann leicht zylindrisch ausgezogen, die Kerne nehmen Randstellung ein: es entstehen die sog. „Rosetten“, die *Wegelin* schon beschrieb und auf die auch *Goldzieher* und *v. Bokay* und *Yamagiwa* sowie andere Untersucher hinwiesen. Die Lichtungen sind in unserem Falle fast immer leer; jedoch gelang es in wenigen Abschnitten, schöne, runde, olivgrüne Klümpchen zu entdecken, die, wenn nicht

als Galle, so doch als gallenähnliche Substanz bezeichnet werden dürften. *Bersch* hat nämlich neuerdings wohl mit Recht darauf hingewiesen, daß es fraglich sei, ob die nicht völlig differenzierten Gewächszellen imstande seien, echte Galle zu bilden; man tue auf jeden Fall besser daran, nicht von Galle zu sprechen, solange es nicht gelinge, sie chemisch nachzuweisen.

Bei den eben beschriebenen Stellen handelt es sich mit anderen Worten um Gebilde, die voll entwickelten Leberzellen ähnlich sind. Daß jedoch keine richtigen

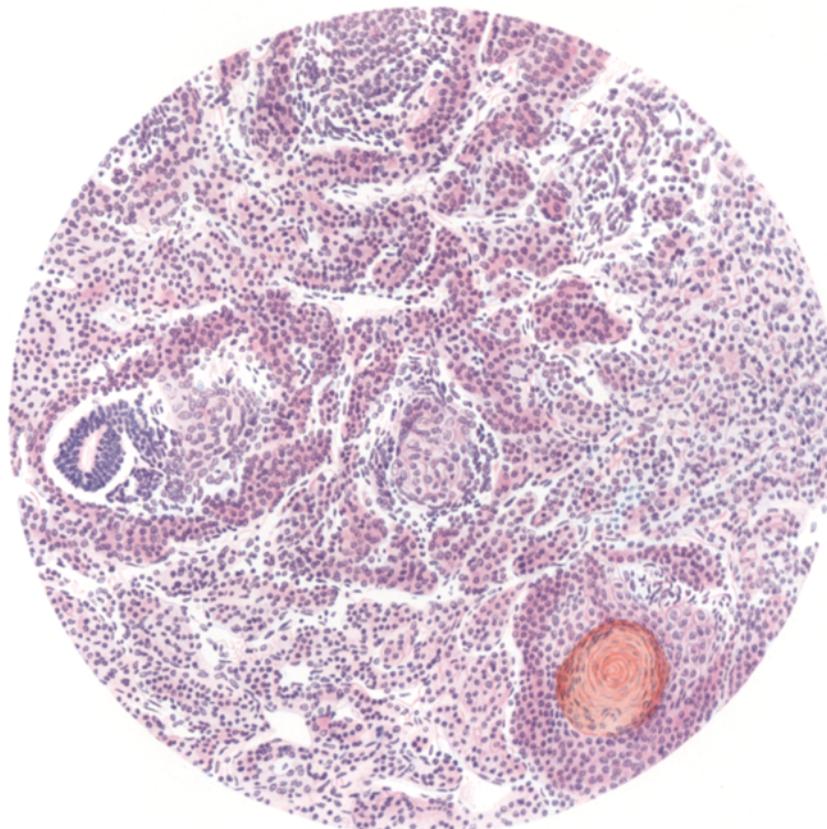


Abb. 3. Ok. 4. 10 ×. Obj. C 20. 0,4 (Zeiss). $\frac{2}{3}$ verkleinert.

Leberzellen vorliegen, darauf deuten vor allem die Rosetten hin; die noch zu beschreibenden Einbrüche in die Gefäße sowie die mannigfaltigen Übergänge in die unten aufgeführten, weniger differenzierten Zellen beweisen ihre Zugehörigkeit zum Gewächs. Ihre hohe Entwicklung zeigt vor allem die, wenn auch selten, so doch unzweifelhaft vorkommende Absonderung einer gallenartigen Masse. Lipoide wurden in diesen Zellen nirgends gefunden, dagegen reichlich Glykogen.

2. Sehr fließend sind nun die Übergänge dieser Stellen zu anderen, keine deutliche Bälkchenanordnung mehr zeigenden, solid ausschenden (Abb. 3). Die Zellen sind hier ziemlich regellos untereinander gewürfelt, oft sehr nahe zusammengedrängt. Sie sind im ganzen eher kleiner, doch finden sich auch noch Nester großer poly-

edrischer, in ihrer Gestalt stark wechselnder Zellen. Der Leib der großen Zellen färbt sich mit Eosin hellrot, die kleineren färben sich dunkler, mit einem Stich ins Bläulichrote. Die Kerne wechseln stärker an Form und Größe; sie nehmen den basischen Farbstoff stärker an, erscheinen kompakter. Hier und da besteht noch Andeutung von Balkenbildung in Verbindung mit dem umgebenden Capillarnetz. Lumenbildung nur noch ganz vereinzelt; Absonderung nicht erkennbar, dagegen besteht starker Glykogengehalt. Gallencapillaren weder in diesen noch in anderen leberzellähnlichen Teilen nachweisbar.

3. Inmitten der balkigen und der eben beschriebenen soliden Komplexe, sowie selbständige außerhalb dieser treten nun häufig größere und kleinere, dunkle Herde auf, die durch ihren Kernreichtum auffallen (Abb. 3). Die inmitten anderer Teile befindlichen Herde sind zumeist rundlich oder oval, die selbständigen Herde haben keine bestimmte Form. Ihre Zellen bestehen aus einem spärlichen Protoplasma, das sich bei der Hämalaun-Eosinfärbung fast gar nicht oder nur schwach blaurosa färbt; Zellgrenzen undeutlich. Kerne großenteils spindelig bis ovoid, chromatinreich, gleichen besonders in den Randteilen jungen Bindegewebszellen. Sie schichten sich meist konzentrisch um in der Mitte liegende Zellen von deutlichem Charakter von Parenchymzellen und offenbaren durch allmähliche Übergangsformen ihre Zugehörigkeit zu diesen. Diese zentralen Zellen besitzen einen sich bläulich-rosa färbenden Leib. Ihre Kerne sind wesentlich größer und heller als die der Randteile, oval bis rund; sie lassen häufig ein Chromatinnetz erkennen und zeigen im ganzen den gleichen Bau wie die der früher beschriebenen leberzellähnlichen Zellen; Mitosen sind selten. Nicht selten kann man beobachten, wie sich polygonale Zellen herauskristallisieren, die jenen leberzellähnlichen Tumorzellen völlig entsprechen; ja, manchmal beginnen solche Zellen bereits, sich zu balken- und schlauchartigen Formen zusammenzulegen. An anderen Orten können aus diesen Teilen mehr zylindrische Zellen hervorgehen, wie wir später sehen werden.

Es erscheint mir zweifellos, daß die in den Randteilen dieser Herde befindlichen Zellen ein Vorstadium der zentralen Zellen und diese wiederum ein Vorstadium der leberzellähnlichen Gebilde darstellen. *Peiper*, der ähnliche Herde auch in seinem Fall fand, bezeichnete daher sicher mit Recht diese Zellen als *undifferenzierte Zellen*, die Ähnlichkeit mit den Zellen eines embryonalen Gewebes hätten. Einen Beleg dafür, daß es sich um noch nicht differenzierte Zellen handelt, glaube ich auch in dem Umstand zu finden, daß ich nirgends in ihnen Glykogen nachweisen konnte; die Zellen hätten demnach noch nicht die Fähigkeit, Glykogen zu speichern, während die umgebenden leberzellähnlichen Zellen dies in ausgiebigem Maße tun. Nicht so überzeugend ist wohl *Peipers* Ansicht, daß es sich da, wo diese Herde inmitten leberzellähnlicher Abschnitte auftreten, um Metastasen undifferenzierter Zellen in diese Teile handle. Die Annahme der Metastasierung von Gewächs in Gewächs erscheint vielleicht anfänglich sogar etwas absurd; überdies ist ein zwingender Beweis für sie nicht zu leisten. Sie hat allerdings etwas Bestechendes, wenn man sieht, wie auch in unserem Gewächs gerade diese Herde oft gegenüber ihrer höher differenzierten Nachbarschaft gut begrenzt sind. Es gelang mir jedoch nie, mit Sicherheit Blutcapillar- oder Lymphgefäß-Endothelien an dieser Grenze zu finden, geschweige denn Blutgefäßwände (mit der Elasticafärbung). Allerdings könnten die wuchernden, nicht differenzierten Gewächszellen bereits über die Endothelien hinausgewachsen sein und sie zerstört haben. Die höhere Entwicklung der im Zentrum der Herde liegenden Zellen spräche dafür, daß sie die ältesten sind, während um sie herum jüngere Zellen weiterwuchern. Daß diese Zellen sicher in die Blutbahn einzubrechen vermögen, davon wird später zu sprechen sein. Nach *Peiper* würde aus seiner Hypothese zu folgern sein, daß undifferenzierte Zellen stärker zur Metastasierung neigen als differenzierte.

Es kann nun aber auch nicht verschwiegen werden, daß in unserem Gewächs Übergänge von diesen Herden zur Umgebung zu beobachten sind. Es treten dort die undifferenzierten und vor allem die in Differenzierung begriffenen Zellen des Zentrums mit der weiter in der Entwicklung vorgeschriftenen Umgebung in Beziehung; ja, man hat manchmal den Eindruck, als würden sich auf diesem Wege die besser differenzierten Zellen des Zentrums den soliden oder trabekulären Teilen der Umgebung anschließen. Sicher trifft für diese Bilder die Ansicht *Peipers* von der metastatischen Niederlassung undifferenzierter Zellen nicht zu. Einleuchtender erscheint mir eine andere Anschauung. *Mieremet* beschrieb in seinem Falle in den Gewächsknoten sog. „Zentren“ blasser Zellen, denen nach außen solche mit blaurotem Protoplasma und erst zu äußerst eosinrote Zellen folgten. Diese Zentren stimmen zwar anscheinend in der Reihenfolge ihrer Bestandteile nicht völlig mit unseren Herden überein, die zelligen Bestandteile selbst aber erinnern unwillkürlich an die mehr und weniger differenzierten Zellen in den letzteren. *Mieremet* sah diese „Zentren“ als eine Art „Wachstumszentren“ an, eine Annahme, die sicher verdient, auch für unseren Fall, — handle es sich nun um dieselbe Erscheinung oder nicht, — zum mindesten in Betracht gezogen zu werden. Haben wir uns doch soeben vergegenwärtigt, wie in diesen Zentren die Entwicklung von Zellen vor sich geht, die sowohl in morphologischer als in physiologischer Hinsicht aus einem gewissermaßen unspezifischen Zustand in einen Zustand übergehen, der dem der hochentwickelten Leberzellen ähnlich ist. Nur darf man sich meines Erachtens die „Zentren“ nicht als a priori zu „Wachstumszentren“ vorausbestimmte Bildungen vorstellen; es dürfte sich vielmehr um Überbleibsel größerer Komplexe undifferenzierten, embryonalen Gewebes handeln, die jetzt bestrebt sind, eine höhere Entwicklungsstufe zu erklimmen. Damit würde auch *Peiper* und meine Beobachtung übereinstimmen, daß man die undifferenzierten Zellen nicht nur in solchen Zentren inmitten höher entwickelter Teile, sondern auch mehr vereinzelt und formloser außerhalb dieser antrifft.

4. Eng mit den undifferenzierten Zellen und zwar vorwiegend mit ihren isolierten Abschnitten stehen nun auch folgende Bilder in Zusammenhang: Es können sich die in Differenzierung begriffenen Zellen, wie bereits angedeutet wurde, bisweilen zu schlauchartigen Formationen zusammenlegen. Man sieht meist 2—3 Zellreihen, welche Viertels- und Halbkreise, aber auch vollkommene größere und kleinere Schläuche mit richtigen Lumina bilden (Abb. 3). Die Zellen sind polygonal bis kubisch, häufig sogar zylindrisch. Gelegentlich trifft man schöne, einschichtige, mit Zylinderzellen ausgekleidete Gänge; das Gewöhnliche ist jedoch die Mehrschichtigkeit. Die Zellen haben einen wenig oder meist einen blaurotlich gefärbten Leib; der Kern ist oval oder rundlich, ziemlich dunkel und kompakt, oft jedoch auch bläschenartig und mit deutlichem Chromatingerüst. Die Zellen entsprechen im ganzen denen, die wir früher als in Differenzierung begriffen bezeichneten. Sie enthalten nirgends Lipoide, nirgends Glykogen. Vielfach finden sich auch recht große Gänge mit weitem Lumen, in das das Epithel häufig unregelmäßig polypös vorgestülpt ist. Auch sehr komplizierte schlauchartige Bildungen mit mäandrischen Figuren und spaltförmigen Lichtungen werden angetroffen. Es kann sich hier um nichts anderes als um gallengangartige Bildungen handeln; die undifferenzierten Zellen, von denen sie sichtbar ausgehen, bekunden hier ihr Bestreben, Gallengänge hervorzubringen. *Peiper* hat diese Bilder auch gefunden und sie in gleicher Weise gedeutet. Diese gallengangartigen Bildungen treten an Zahl hinter den leberzellähnlichen Teilen ganz beträchtlich zurück.

5. Man findet nun aber außer diesen Schläuchen wesentlich größere, cystenartig erweiterte Lumina, mit leicht eosinophilem, dünnflüssigem bis schleimartigem, aber die Mucicarminfärbung nicht gebendem Inhalt. Die Lumina sind

von einer oder mehreren Lagen meist kubischer Zellen ausgekleidet, die dieselben Eigenschaften besitzen wie die Epithelien der gallengangsartigen Bildungen. Diese weiten Räume entsprechen den bereits makroskopisch beschriebenen, selten bis kirschkern- oder haselnußgroßen, von gallertiger Masse erfüllten Hohlräumen. Es muß sich hier um cystisch erweiterte gallengangsartige Gebilde handeln. Genetisch dürften die gleichen Verhältnisse wie bei der Cystenleber vorliegen; wir kommen darauf zurück.

Nicht zu verwechseln bezüglich ihrer Entstehung sind die kleineren der eben beschriebenen Lumina mit anderen, gewöhnlich unregelmäßiger begrenzten, die dadurch zustande kommen, daß innerhalb leberzellähnlicher Komplexe größere Zellverbände einschmelzen und zugrunde gehen; es entstehen so hauptsächlich mit Blut und Detritus ausgefüllte Hohlräume. Dadurch, daß die sie umschließenden Zellen zu leberzellähnlichen differenziert sind, sind diese Hohlräume meistens leicht von den vorher beschriebenen zu unterscheiden; sie werden in vielen Arbeiten über primären Leberzellkrebs erwähnt.

6. Die undifferenzierten Zellen haben nun aber in unserem Falle noch weitere Eigenschaften, die im Falle *Peipers* nicht gefunden wurden. Ziemlich häufig kann man beobachten, wie in einem „Zentrum“ die in der Mitte gelegenen Zellen wesentlich größer und heller werden und schöne polygonale Form annehmen. Sie haben blauröthliches bis rosafarbenes Protoplasma und einen hellen, bläschenartigen Kern, der hier und da Mitosen und Karyorrhexis zeigt. Ihr Charakter wird ganz der von Plattenepithelzellen; zum Teil sind sie echte Riff- oder Stachelzellen mit deutlichen Intercellularbrücken. Sie schichten sich oft zwiebelschalenaartig um die Mitte und können auch verhornen: Es entstehen manchmal wunderschöne Schichtungskugeln mit zentraler Hornperle, ganz wie in einem Cancroid (Abb. 3). Zuweilen geht ein ganzes „Zentrum“ vollständig in Verhornung über, so daß man mitten in einem anders gearteten Gewebe auf Hornperlen stoßen kann. Die Riff- und Stachelzellen sind nicht selten mit einem feinen, schwarzen Pigment beladen. Da und dort quellen die zentralen Zellen auch stark hydropisch, sterben ab und verkalken.

Wir haben also hier die gewiß seltene Erscheinung vor uns, daß aus zu Leberbestandteilen bestimmten, aber noch nicht differenzierten Zellen Plattenepithelien entstehen.

7. Aber noch eine andere sonderbare Erscheinung bietet dieses Gewächs. In sämtlichen Schnitten fallen sofort kleinere bis ziemlich große Schollen hyaliner Massen auf, die durch Eosin rosa, durch *van Gieson* knallrot gefärbt werden (Abb. 4). Sie liegen wahllos inmitten parenchymatöser und bindegewebiger Geschwulstteile und erwecken auf den ersten Blick bei schwacher Vergrößerung den Eindruck hyalinen Bindegewebes; sie werden meist von zellstrangartigen Bildungen durchzogen, die ihnen ein lappiges Aussehen verleihen. Bei stärkerer Vergrößerung erweisen sie sich als bald in kleinsten Nestern zusammensitzende, bald zu schmalen Bälkchen aneinandergereihte, bald gänzlich vereinsamte Zellen vom Typus der in Differenzierung begriffenen Geschwulstzellen; bisweilen haben sie blaurote Leib und einen kompakten dunklen Kern; andere Male erscheint der Leib mehr rosafarben, der Kern bläschenförmig. Rings um die Zellen die oft ziemlich dünnflüssig ausschenden Hyalinmassen. Fragen wir uns nun, ob diese tatsächlich bindegewebiger Natur sind, so müssen wir zu einer verneinenden Antwort gelangen; wir können nämlich verfolgen, wie oft in ganz rein parenchymatösen Geschwulstabschnitten eine oder mehrere in Entwicklung begriffene Zellen solche Hyalinmassen abscheiden, wie diese Massen in größeren Komplexen zunehmen, wie sie dann die ausscheidenden Zellen umsäumen oder aber sie immer mehr verdrängen und isolieren, so daß die Zellen wie eingeklemmt zwischen dem Hyalin

liegen und zuletzt, von jeder ernährenden Quelle abgeschnitten, zugrunde gehen. So entstehen dann Bilder, wo Hyalinschollen mitten im Bindegewebe liegen und nur kärgliche Reste von Geschwulstparenchym auf ihre Abstammung hinweisen. In diesen Teilen schlägt sich nicht selten Kalk in das Hyalin nieder und nimmt hier und da fast ganz von ihm Besitz.

Eine Erklärung für die Bildung dieser hyalinen Substanz zu geben, die am ehesten an das Kolloid der Schilddrüse erinnert, fällt recht schwierig. Es liegt nahe, eine Funktion wenig differenzierter oder nicht richtig differenzierter Zellen

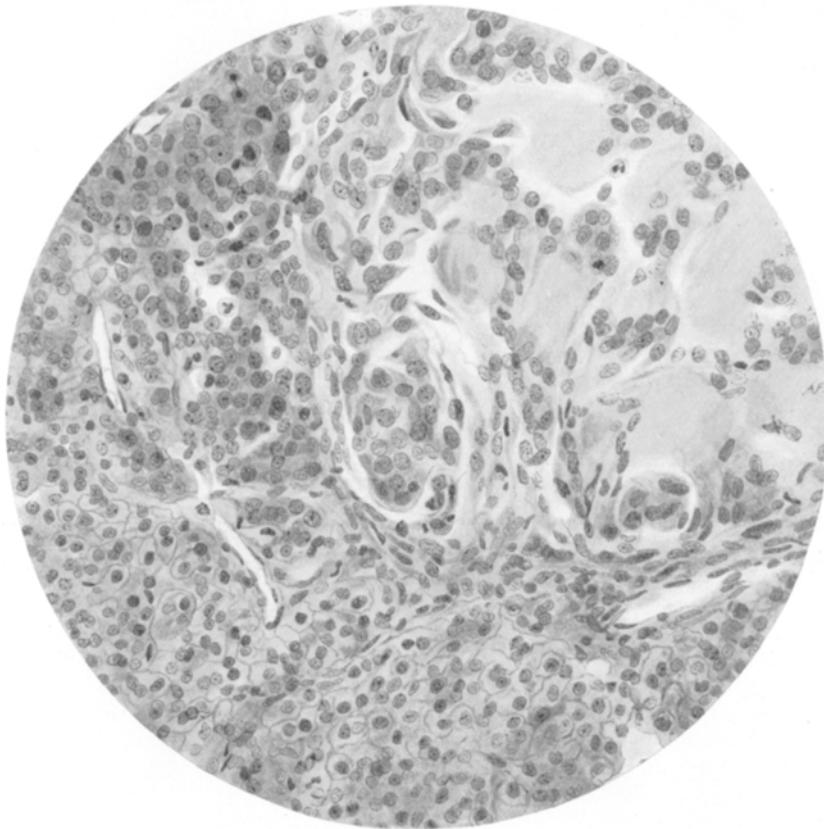


Abb. 4. Ok. 4. 10 x. Obj. D 40. 0,17 (Zeiss). $\frac{2}{3}$ verkleinert.

anzunehmen. Wir werden bei der Besprechung der mannigfachen Eigenschaften unserer Gewächszellen und der Entstehung des Krebses auch auf diese Eigenschaft zurückgreifen müssen.

Bei der bisherigen mikroskopischen Betrachtung des Gewächses bin ich behutsam der *Beschreibung der bindegewebigen Teile* aus dem Wege gegangen. Es schien mir dies bei der an sich schon reichlich verwickelten Zusammensetzung des Geschwulstparenchyms notwendig. Aber dadurch ist das Bild des Krebses unvollständig, indem sich das Bindegewebe stark am Aufbau beteiligt, die bizarren Sprünge des Epithels mitmacht und sich in Formen ergeht, die uns zum mindesten

aus den Beschreibungen der geläufigeren Lebergewächse fremd sind. Ich werde daher jetzt versuchen, das oft fast unentwirrbare Durcheinander von Epithel und Stroma darzustellen.

Wie bei der makroskopischen Beschreibung der Gewächsschnittfläche erwähnt wurde, sind die großen und kleineren Knoten von breiten Bindegewebsscheiden umgeben. Diese bestehen größtenteils aus einem mäßig derben, faserigen Bindegewebe, dessen ziemlich reichlich vorhandene Zellen normale Beschaffenheit zeigen, meist ovale Kerne und keine atypischen Kernformen oder Mitosen aufweisen. Gefäße sind in mittlerer Anzahl vorhanden. Da und dort ganz leichte, kleinzellige Infiltration. In den breiten Bindegewebssäcken finden sich oft viele kleine Inseln von Geschwulstparenchym eingestreut: Meist sind es kurze Stränge in Differenzierung begriffener Zellen, oft kleine gallengangähnliche Bildungen, manchmal auch Balken leberzellähnlicher Zellen, die aus benachbarten größeren Komplexen herausgelöst sind. Man hat hier den Eindruck, als sei das Bindegewebe, vielleicht angeregt durch die lebhafte Wucherung der Krebszellen, ebenfalls in starkes Wachstum geraten, habe sogar das Übergewicht erlangt und einzelne Teile der Parenchymkomplexe abgesprengt. Das vorherrschende Bindegewebe hat hier einen gewissen Reifegrad erreicht. Es muß aber betont werden, daß erstens dieses Vorkommnis in den vielen Schnitten eher selten ist, und daß zweitens überall da, wo größere Bezirke bereits trabekulär angeordneter, leberzellähnlich differenzierter Tumorzellen zusammenliegen, diese völlig frei von Bindegewebe sind. Die Balken werden, wie schon erwähnt, nur von Capillaren umgeben; es wurde dies überall, sowohl mit der *van Gieson*- als mit der *Giemsa*- und *Mallory*-Färbung immer wieder festgestellt. Nur werden in den großen Knoten sowohl die balkigen wie die soliden leberzellähnlichen Teile durch meist feine, von den breiteren Bindegewebsmänteln ausgehende Bindegewebsscheiden in einzelne Bezirke geteilt.

Nach dem oben Gesagten ist es nun aber verständlich, daß auch andere, vom Epithel sich ableitende Bestandteile in breitere und schmälere Bindegewebssäcke eingeschlossen sein können. Besonders da, wo das Bindegewebe eine größere Mächtigkeit gewinnt, finden wir bunt durcheinander: Bindegewebe, in Differenzierung begriffenes Parenchym, Hyalin, Hornperlen.

Neben hochentwickeltem kommt gerade in den buntesten Teilen vorwiegend ganz junges, sehr zellreiches Bindegewebe vor; der Leib seiner Zellen ist nur leicht blau-rosa gefärbt. Die Kerne sind spindelig, ziemlich klein und sehr kompakt. Die Zellen sind meist ungleichmäßig angeordnet; nicht selten bilden sie wirbelartige Figuren. Sie zeigen keine Atypien. Keine oder nur ganz spärliche Intercellularsubstanz. Zuweilen nimmt das Protoplasma fast keine Färbung an. Dieses junge Bindegewebe treibt mit dem Parenchym dasselbe Spiel wie das ältere Bindegewebe; es ist aber viel maßloser, dringt öfter in Komplexe sich differenzierender Geschwulstparenchymzellen ein und scheint mit Vorliebe die Herde undifferenzierter Zellen zu umschlingen. Um diese bildet es vielfach einen breiten Mantel konzentrisch sich anordnender Zellen, so daß man unwillkürlich an endotheliomartige Bilder erinnert wird. Es läßt sich aber tatsächlich nirgends entscheiden, ob es sich um gewucherte junge Endothelien oder um ganz junges Bindegewebe handelt. Sicher kann nur gesagt werden, daß auch dieses Gewebe keine Atypien aufweist.

Stellenweise ist das Bindegewebe stark ödematos gequollen, die Zellen sind weit auseinander gewichen, verzweigen sich bisweilen sternförmig; es entstehen Bilder, die an myxomatösen Gewebe erinnern.

Knorpel und Knochen, wie sie einige Untersucher in solchen embryonalen Gewächsen beschrieben, konnte ich in meinen sehr zahlreichen Schnitten nirgends finden. In den myxomatösen Stellen kommen allerdings knorpelähnlich aus-

sehende Teile vor, und knochenähnliche Bilder fanden sich zuweilen da, wo in dem beschriebenen Hyalin sich Kalk niedergeschlagen hatte.

Über die Gefäße ist das wichtigste bereits gesagt: Die Bälkchen der zu leberzellähnlichen Gebilden sich entwickelnden Gewächszellen sind stets von einem Capillarnetz umgeben. Es kommt nun innerhalb größerer Komplexe hier und da zu kräftigen kavernösen Erweiterungen; die entstehenden Hohlräume sind dicht mit Blut angeschoppt. Desgleichen finden sich in den bindegewebigen Teilen vielfach beträchtliche Capillarerweiterungen.

Sowohl im Krebsparenchym als auch im Stroma finden sich größere und kleinere Blutungen. Vereinzelt im Bindegewebe auch Hämosiderin. In der Umgebung der Blutungen ist das Gewebe meist über größere Bezirke nekrotisch. Nekrosen werden aber auch unabhängig davon in Bindegewebe und Geschwulstparenchym ziemlich reichlich beobachtet, häufig mit Kalkablagerung. Die ausgedehnteste Nekrose enthält der nach außen aufgebrochene hühnereigroße Knoten der Unterfläche des linken Lappens. An der inneren Grenze dieser Nekrose eine bindegewebige Schicht mit starker kleinzelliger, vorwiegend leukocytärer Infiltration.

Es bestehen zahlreiche Einbrüche des Krebses in die Blutbahn. Viele kleine, sowohl durch die Elasticafärbung als durch ihre Endothelauskleidung leicht erkennbare Blutgefäße sind mit Krebsmassen verschiedener Entwicklungsgrade, vorzüglich aber mit weniger differenzierten angefüllt; so fand ich nur sehr selten balkige, leberzellähnliche Teile in den Gefäßen wieder. Dadurch erweist sich tatsächlich, wie schon *Peiper* annahm, die geringere Bösartigkeit des höher entwickelten Krebsgewebes. Vielfach sind die in die Gefäße eingebrochenen Geschwulstteile teilweise nekrotisch.

Ich möchte die Beschreibung des Gewächses nicht abschließen, ohne nochmals darauf hinzuweisen, daß man gut daran tut, sich die verschiedenen Bestandteile der Geschwulst, die aus Gründen der Klarheit auseinandergehalten werden mußten, in möglichst wirrem, buntem Durcheinander vorzustellen. Die Mannigfaltigkeit der Zusammensetzung kennt hier keine Grenzen. Wie wir gesehen haben, fand sich innerhalb der Geschwulst nirgends normales Lebergewebe.

Epikrise.

Es handelt sich um ein großes primäres Lebergewächs bei einem 6 Wochen zu früh geborenen, im 9. Lebensmonat verstorbenen Knaben.

Daneben bestehen als atavistische Bildungen, phylogenetische Rückschläge zu deutende Formabweichungen der Leberlappung.

Wichtig ist dabei, daß das Gewächs den rechten Seitenlappen und den Lobus Spigeli frei läßt, während der rechte Stammlappen und der linke Lappen fast ganz in ihm aufgegangen sind, Befunde, die auch histologisch bestätigt werden konnten.

Die mikroskopische Untersuchung des Gewächses ergab ein sehr vielgestaltiges Bild: Bindegewebe und Epithel sind bunt untereinander gewürfelt. Hochentwickeltes Bindegewebe wechselt mit ganz jungem, zwar embryonal, aber nicht sarkomatös aussehendem. Anders beim Parenchym! Fehlten auch extrahepatische Metastasen, so sahen wir doch in der Leber zahlreiche Gefäßeinbrüche parenchymatösen Geschwulstgewebes, die neben der Autodestruktion (*Borst*) die *Bösartigkeit* der *Geschwulst* sicherstellten. Sie wurden zumeist von undifferenzierten,

embryonal aussehenden Zellen verursacht, die wir im übrigen Gewächs als solide Teile und häufig als sogenannte „Wachstumszentren“ antrafen. Maligne Eigenschaften wohnen also vornehmlich diesen undifferenzierten Zellen inne.

Von ihnen aus vollzog sich die Differenzierung nach verschiedenen Richtungen: zunächst trifft man — an Zahl stark überwiegend — hochentwickelte leberzellähnliche Gebilde, teils in soliden Haufen, teils in balkiger, aber unregelmäßiger Anordnung, wie sie in Leberzelladenomen und -carcinomen vorkommen. Sie werden stets, worauf erstmals Wegelin Gewicht legte, von einem feinen Capillarnetz, nicht aber von Bindegewebe begleitet. Die hohe Differenzierung dieser Zellen erkennen wir auch an ihrer Fähigkeit, einen gallenähnlichen Stoff abzusondern. Daß es aber keine richtig ausdifferenzierten Leberzellen sind, daß hier nicht die gewöhnliche Entwicklung embryonaler Zellen zu Leberzellen stattgefunden hat, das beweisen die „Rosetten“, in deren Lichtungen sich die gallenartige Substanz findet.

Yamagiwa, der ebenso wie andere Forscher diese „Rosetten“ in Leberzelladenomen und -carcinomen fand und sich eingehend mit ihnen beschäftigt, faßt sie als „Rückschlag“ auf einen „bei ihrer Differenzierung und Entwicklung durchlaufenen embryonalen Zustand“ auf, da sie teilweise „schon“ den Charakter von Leberzellen, teilweise „noch“ den von Gallengangsepithelien hätten. Es muß hier gleich bemerkt werden, daß *Yamagiwa* unter Rückschlag eine Entdifferenzierung versteht, d. h. das, was der *v. Hansemann*sche Anaplasiebegriff ausdrücken will. Eine solche Auffassung kann natürlich für unser Gewächs, bei dem überhaupt noch keine Ausdifferenzierung in Leberzellen und Gallengänge stattgefunden hat, und das wir als aus einer *embryonalen Anlage* entstanden ansehen dürfen, nicht zutreffen. Wie sich *Yamagiwa* die Entwicklung der „Rosetten“ in seinen Kindergewächsen vorstellt, die er selbst ebenfalls auf eine „überschüssige“ Embryonalanlage zurückführt, äußert er nicht; auf jeden Fall bekämpft er die Ansicht *Herxheimers*, welcher geneigt ist, eine Entstehung der Lebercarcinome aus embryonalen undifferenzierten Zellen, allerdings auf dem Wege über die Gallengangsepithelien anzunehmen. Bevor wir nun an dieses Problem näher herantreten, muß darauf hingewiesen werden, daß sowohl *Herxheimer* als *Yamagiwa* — und mit ihnen fast alle Forscher, die sich um die brennende Frage bemühten, ob das Leberzellcarcinom cholangiocellulären (*B. Fischer, Loehlein*) oder hepatocellulären Ursprungs sei (*Siegenbeek van Heukelom, Wegelin u. a.*) — von einer Voraussetzung ausgingen, die nach der modernen Entwicklungsgeschichte der Leber nicht mehr zu Recht besteht: sie nahmen an, daß die Leberzellen von den Gallengängen gebildet würden. Von *Meyenburg* hat anlässlich seiner Arbeiten über Atresie der großen Gallenwege und über die Cystenleber die Wichtigkeit der Entwicklungsgeschichtlichen

Vorgänge betont; dasselbe gilt aber auch für die Lebergewächse, insbesondere für die embryonalen. Das führt mich dazu, kurz auf die Entwicklungsgeschichte der Leber zurückzugreifen.

Vom entodermalen Darmrohr aus erfolgt nach *Lewis* ventral eine divertikelartige Ausstülpung, an deren ventraler Wand Zellen zu einem unregelmäßigen soliden Haufen und weiter zu anastomosierenden Strängen wuchern; diese besitzen kein Lumen. Aus ihnen werden die Leberbalken. Erst von diesen aus bilden sich nun die feinen Gallengänge und nicht, wie man früher glaubte, durch sich immer weiter verzweigende Ausstülpungen des primären Leberdivertikels: „Die Balken lassen Zellstränge aussprossen, die sich entlang der Oberfläche des periportalen Mesenchyms ausdehnen, und in denen sich ein Lumen bildet.“ (*Lewis*.) Dementsprechend unterscheidet von *Meyenburg* die feinen Gallengänge als *Gallengänge 1. Ordnung* von den größeren *Gallengängen 2. Ordnung*, die vom primären Leberdivertikel, d. h. vom späteren Ductus choledochus bzw. hepaticus aus ausgestülpt werden. Die primitiven Leberzylinder enthalten nach *Lewis* keine *Gallencapillaren*. Diese entwickeln sich erst allmählich in der Achse der Lebertrabekel; sie werden zuerst von 3—4, häufig sogar von 6 und mehr Leberzellen begrenzt, ihre Lumina sind größer als die der zukünftigen Gallencapillaren (*Toldt* und *Zuckerkandl*, angeführt von *Lewis*). Um die Zeit der Geburt verringert sich die Zahl der die jetzt engen Gallencapillaren umgebenden Leberzellen auf 2; jedoch findet man ausnahmsweise bei Erwachsenen auch noch 3—4.

Kommen wir nun wieder zu unserm Gewächs zurück, für das wir eine embryonale Anlage angenommen haben, so wird es vorerst unsere Aufgabe sein müssen, festzusetzen, wann hier eine Entwicklungsstörung eingetreten ist. Wir haben mit andern Worten die *onkogenetische Terminationsperiode* des Blastoms zu bestimmen, wie dies *Schwalbe* für alle auf Entwicklungsstörungen basierenden Geschwülste gefordert hat. Daß dies nur annähernd geschehen kann, leuchtet ein: erstens sind uns die histologischen Entwicklungsvorgänge trotz der eben geschilderten neuen Erkenntnisse noch viel zu wenig bekannt; zweitens aber dürfen wir nicht vergessen, daß wir es hier mit einem Gewächs zu tun haben, und daß geschwulstmäßiges Wachstum etwas vom normalen Wachstum Grundverschiedenes ist. *Mirolubow* hat diese „Veränderung der plastischen Fähigkeit der Leberzellen“ bei deren Umwandlung in Gewächszellen hervorgehoben, und *Borst* wird nie müde, an den grundsätzlichen Unterschied zwischen Entwicklungsstörung und Wachstumsstörung zu erinnern. Wenn wir also in unserm Gewächs undifferenzierte, embryonal aussehende Zellen finden, so dürfen wir sie niemals mit echten embryonalen Zellen verwechseln, denn gerade ihnen konnten wir ja Eigenschaften von Blastomzellen und zwar von malignen Blastomzellen zuschreiben. Haben wir nun einerseits diese undifferenzierten Zellen, andererseits aber solche, welche ihre prospektive Bedeutung zu Leberzellen unzweifelhaft offenbaren, so ist es wohl am naheliegendsten, als *onkogenetische Terminationsperiode* diejenige Zeit anzunehmen, in der sich aus dem primären Leberdivertikel die unregelmäßigen soliden Haufen und anastomosierenden Stränge absonderten; damals begann die Differenzierung zu Leber-

zellen. Von diesem Zeitpunkt ausgehend wird es am ehesten möglich sein, auch sämtliche andern Erscheinungsformen der Geschwulst zu deuten.

Neben den Zellen, die sich zu leberzellähnlichen Gebilden entwickeln, bestehen zu jener Zeit wohl schon solche, welche die prospektive Bedeutung haben, Gallengänge zu bilden. Zum mindesten aber wohnt ihnen die prospektive Potenz dazu inne. Und so kann es dann nicht wundern, wenn bei dem überstürzten, atypischen Wachstum der Geschwulst schon von Zellen, die erst in Differenzierung begriffen sind, Bildungen ausgehen, die große Ähnlichkeit mit Gallengängen haben. Wie aber die Gewächszellen in Leberkrebsen niemals dazu gelangen, voll ausdifferenzierte Leberzellen zu erzeugen, so ist auch die Bildung der Gallengänge eine stümperhafte: es entstehen oft nur Teile von Gallengängen, aber auch äußerst verwickelte Figuren, wie wir sie in unserm Gewächs gesehen haben.

Die cystischen Gebilde, die sich in ziemlich reichlicher Zahl fanden, erinnern schon makroskopisch an die Hohlräume einer Cystenleber. Sie dürften aber auch nach ihrem histologischen Verhalten und ihrer Entstehung jenen wesensverwandt sein.

v. Meyenburg konnte für die Cystenleber zeigen, wie das Epithel der Blasen entsprechend der Entwicklung der Gallengänge 1. Ordnung sich aus den Leberzellen herleitet. Die Gallengänge 1. Ordnung haben den Anschluß an diejenigen 2. Ordnung nicht erreicht; durch die Absonderung einer bald wässrigen, bald kolloidalen Masse, die keine Galle zu sein braucht, kommt es infolge wachsenden Binnendrucks zur Erweiterung und Cystenbildung. Den gleichen Vorgang dürfen wir wohl mit ebenso großer Berechtigung für unseren Tumor in Anspruch nehmen; daß hier keine Verbindung der feinen, gallengangsartigen Geschwulstformationen mit größeren Gallengängen stattgefunden hat, liegt auf der Hand. Das Epithel der Cysten entspricht, wie das der gallengangsartigen Bildungen, noch nicht ausdifferenzierten Zellen.

Ganz anders als Gallengänge nehmen sich nun die „Rosetten“ aus, die in unserm Gewächs nur spärlich vorhanden sind, in denen aber an verschiedenen Stellen eine gallenartige Masse nachgewiesen wurde. Hiermit komme ich wieder auf die Ansicht *Yamagiwas* zurück, die mich veranlaßt hat, die Entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse der Leber zu berühren. *Yamagiwa* bemerkt ganz richtig, daß es sich bei den Lumina der „Rosetten“ um intraacinaröse, intercelluläre Gallenwege handeln müsse, zumal die umgebenden Zellen den Charakter von Leberzellen hätten. Die Tatsache aber, daß diese Zellen in der Anordnung „noch“ Gallengangsepithelien ähneln, veranlaßt *Yamagiwa*, die Rosetten als „Rückschlag“ zu betrachten, während wir jetzt doch wissen, daß gewöhnlich die feinen Gallengänge aus Leberzellen hervorgehen und nicht umgekehrt. Wir brauchen also nur die Deutung als Rückschlag auszumerzen und werden so leicht auf eine andere Erklärung kommen, nachdem ja auch andere

Forscher (*Wegelin, Goldzieher* und *v. Bókay, Mirolubow*) den leberzellartigen Charakter der „Rosetten“-Zellen betonten: es liegt hier meiner Ansicht nach der Versuch dieser noch nicht ausdifferenzierten, aber schon hochentwickelten Zellen vor, *Gallencapillaren* zu bilden. Das Produkt stimmt völlig mit den von *Lewis* angeführten embryonalen Gallencapillaren überein, die von mehreren (bis zu 8) Zellen umgeben werden, und deren Lichtungen weiter sind als die späteren. Ich habe ausdrücklich gesagt: es liegt der Versuch vor: denn bei den Tumorzellen, mit denen wir es hier zu tun haben, ist es ja leicht erklärlich, daß es gewöhnlich beim Versuche bleibt, und keine mustergültig ausgebildeten Gallencapillaren entstehen. So kann man denn auch verstehen, warum es nicht gelang, die „Rosetten“ von den Gallengängen aus zu füllen. Wenn sich die Galle in den Capillaren staut, können diese eventuell erheblich erweitert werden.

Seit *Goldzieher* und von *Bókay* ein Carcinoma hepatocellulare und ein Carcinoma hepatis cholangiocellulare unterschieden und die frühere Literatur dementsprechend kritisch beurteilten, ist das Problem des Leberkrebses bedeutend geklärt worden. Es ist aber vielleicht nicht ganz überflüssig, auch hier noch einmal darauf hinzuweisen, wie es diese Verfasser bereits taten, daß auch bei den Leberzellkrebsen schlauchartige Bildungen — eben die „Rosetten“ — vorkommen. Durch Verwechslung dieser Rosetten mit Gallengängen sind viele Irrtümer entstanden; nur so konnte beispielsweise *B. Fischer* verallgemeinern, daß alle Lebercarcinome von den Gallengängen ausgingen.

Sehr bemerkenswert und in diesem Zusammenhang unbedingt erwähnenswert ist aber auch die Beobachtung, die *Goldzieher* und von *Bókay* in mehreren Fällen machten, besonders aber für ihren Fall 14 beschrieben: sie konnten nämlich verfolgen, wie aus Leberzellbalken, meist peripher, solide und lumenhaltige schlauchförmige Bildungen hervorgingen (Fig. 4 und 5, pag. 102/103), die sie als „Pseudogallengänge“ bezeichneten. Sie glaubten, deren Entstehung auf eine Entdifferenzierung zurückführen und „bei Aufrechterhaltung der hepatocellulären Genese der fraglichen Carcinome zumindest eine Beteiligung der Gallengangsepithelien zugeben“ zu müssen. Heute können wir auf Grund der modernen Entwicklungsgeschichte sagen, daß es sich hier nicht um eine Entdifferenzierung, sondern im Gegenteil um eine Weiterdifferenzierung handelt: um die Bildung von feinen Gallengängen 1. Ordnung, oder — im Gewächs — um den Versuch einer solchen.

B. Fischer glaubte an die Entstehung aller Leberkrebs aus Gallengängen auch deshalb, weil er und andere es für unmöglich hielten, daß die anscheinend weniger hoch entwickelten Gallengänge aus den fein differenzierten Leberzellen hervorgingen. Dem muß erwidert werden, daß erstens die Entwicklungsgeschichte die Abkunft feiner Gallengänge aus den Leberzellen beweist, andererseits aber es sich um Geschwulstwachs-

tum handelt, bei dem keine ausdifferenzierten normalen Zellen als Matrix vorausgesetzt werden dürfen. Zudem sind wir vielleicht über die Funktion der feinen Gallengänge noch gar nicht hinreichend unterrichtet.

Es bleiben uns von den parenchymatösen Bestandteilen unseres Gewächses nun noch zwei Erscheinungen zu besprechen: die hyalinen Massen und die Hornperlen. Hornperlen und Plattenepithelien hat auch *Hippel* in seinem Lebergewächs gefunden, dessen Träger ein $1\frac{3}{4}$ -jähriges Kind war. Er lehnt es, wie mir scheint mit Recht, ab, diese Bildungen auf eine Ektoblastkeimversprengung zurückzuführen, da man in diesem Falle auf ein außerordentlich frühes Entwicklungsstadium zurückgreifen müßte. *Hippel* entscheidet sich dann dafür, daß die Verhornungen durch Metaplasie aus den Geschwulstzellen entstanden seien. Was er unter Metaplasie versteht, gibt er allerdings nicht an, doch ist zweifelsohne eine direkte Metaplasie gemeint. Bekanntlich steht man nun seit einiger Zeit dem Metaplasiebegriff aus guten Gründen skeptisch gegenüber; besonders die „direkte Metaplasie“ findet wenig Anhänger mehr. *Schridde* hat ihr die „indirekte Metaplasie“ entgegengestellt, worunter er eine Umdifferenzierung nach vorausgegangener Rückdifferenzierung versteht. Diese Ansicht wird wiederum von *Robert Meyer* stark bezweifelt: eine Entdifferenzierung, die jaden dauernden Verlust spezifischer Eigenschaften voraussetzt, ist weder an normalen, noch an Geschwulstzellen jemals mit Sicherheit nachgewiesen worden. Es konnte auch nie gezeigt werden, daß wirklich fertige Zellen sich metaplastisch umwandeln: „Immer aber fehlt der Beweis, daß Geschwulstzellen aus differenzierten Zellen hervorgehen, und ohne diesen Beweis hat die Anaplasie, Kataplasie oder sonstige Entdifferenzierungslehre nur den Wert einer Hypothese in der Geschwulstlehre. . . . Der wichtigste Punkt in der Metaplasiefrage bleibt, zu zeigen, daß nicht Prosoplasie differenzierter, noch auch undifferenzierter Reservezellen vorliegt, sondern wirkliche Umkehr der Entwicklung auf normale frühere Stadien und Umdifferenzierung in anderer Richtung.“ (*Robert Meyer*.) Im Gegensatz zu *Schridde* verteidigt *Robert Meyer* die Prosoplasie indifferenter Zellen. Er weist auf die von *Schaper* und *Cohen* gefundenen Wachstumszonen hin; von ihnen gehen heteroplastische, d. h. ortsfremde Bildungen aus, in denen bisher latent gewesene Potenzen zur Geltung kommen. *Schridde* anerkennt nur eine embryonale Heteroplasie, will jedoch eine *heterochrome Heteroplasie*, die erst im postnatalen Leben auftrate, nicht gelten lassen, während *Robert Meyer* für eine nicht nur bei pathologischer Differenzierungshemmung vorkommende, sondern auch von normalen indifferenten Zellen ausgehende heterochrome Heteroplasie eintritt.

Die Plattenepithelien und Hornperlen in unserm Falle sind ortsfremde, heterotope Gebilde. Um sie zu erklären, brauchen wir keine Entdifferenzierung, keine Umdifferenzierung anzunehmen. Es sind hier

eben latent in den undifferenzierten Zellen vorhandene Eigenschaften offenbar geworden. Plattenepithel wird übrigens im Darmrohr auch an andern Stellen gebildet: das Plattenepithel des Oesophagus geht nach *Schriddé* aus indifferenten basalen Zellen hervor, und als pathologischer Prozeß kann die Leukoplakie der benachbarten Gallenblase angeführt werden, die aus demselben Divertikel des Darmrohres entsteht, wie die Leber. Auch dort handelt es sich nicht um Metaplasie, sondern um Pro-soplasie undifferenzierter Zellen. Warum soll da nicht in unserer Geschwulst, wo die indifferenten Zellen bereits maligne geworden sind, auch Plattenepithel und Verhornung auftreten können? Gilt doch bekanntlich für Geschwülste noch mehr als für normale embryonale Gewebe der *Drieschs*che Satz, daß die prospektive Potenz der Zellen größer ist als ihre prospektive Bedeutung. Wir sind also berechtigt, hier von Heteroplasie zu sprechen. Ob die Heteroplasie embryonal oder heterochron auftrat, ist nicht zu entscheiden, da sie sich innerhalb des bereits embryonal angelegten Gewächs ausbildete. Ich halte es aber für zweifellos, daß auch eine heterochrone Heteroplasie möglich ist. Wäre es doch inkosequent, anzunehmen, daß mit der Geburt die heterotope Entwicklungsfähigkeit indifferenter Zellen, seien sie nun normal oder pathologisch, plötzlich erlöschen würde.

Kehren wir nun noch kurz zum Falle *Hippel* zurück, so sehen wir, daß er völlig mit dem unsern übereinstimmt. *Hippel* hat nämlich in der Umgebung seiner Plattenepithelinseln und Hornperlen „nicht differenzierbare Matrixzellen“ beschrieben, ohne aber daran zu denken, daß dies eben „nicht differenzierte Matrixzellen“ waren; Beschreibung und Abbildung lassen diese Deutung, die der Deutung der undifferenzierten Zellen unseres Falles entspricht, ohne weiteres zu. Es würde also auch bei *Hippel* keine Metaplasie, sondern Heteroplasie vorliegen.

Nachdem wir für die Plattenepithelien die eben beschriebene Erklärung gefunden haben, ist auch die Deutung der hyalinen Massen unseres Gewächses, die anfänglich recht schwierig schien, wesentlich leichter geworden. Daß diese Massen ein Produkt des Parenchyms und nicht des Bindegewebes sind, hat sich ja bereits aus der rein morphologischen Betrachtung ergeben. Es muß sich um ein kolloidartiges, schleimähnliches Produkt handeln, weil die Tropfen da, wo sie von einer oder wenigen Zellen abgeschieden werden, dünnflüssig und erst in größern Massen eingedickt aussehen. *Böttner* hat nun in seiner Arbeit über das „sezernierende Epitheliom der Mundspeicheldrüsen“ ganz ähnliche Sekretion mucinöser Massen von seiten der Epithelien eingehend beschrieben; auch dort wird das Parenchym durch den quellenden Schleim „modelliert“. Wenn wir uns dann ferner daran erinnern, daß auch in der Gallenblase echte Schleimdrüsen vorkommen, so liegt es auf der Hand, auch hier eine heteroplastische Bildung anzunehmen: in den sich differenzierenden Zellen

ist plötzlich wieder die latent gewesene Potenz (das ortsunterwertige Merkmal nach *Schridde*) der Schleimbildung herrschend geworden. Daß das Produkt kein vollwertiges ist, muß auf Rechnung des geschwulstmäßigen Wachstums gebucht werden.

Es ist uns gelungen, die mannigfachen Erscheinungsformen des Parenchyms unseres Gewächses von den undifferenzierten Zellen abzuleiten. Die nächste Frage, die uns angeht, ist die nach dem Verhältnis zwischen Parenchym und bindegewebigen Bestandteilen; von ihrer Lösung wird in hohem Maße die Beurteilung des Charakters unseres Gewächses abhängen. Ich möchte daher die beiden Punkte in die eine Frage zusammenfassen:

Mischgeschwulst oder Carcinom?

Eugen Albrecht hat zum erstenmal mit dem gebührenden Nachdruck auf die Architektur der Geschwülste als auf ein entwicklungsmechanisches Problem hingewiesen. Er betrachtet die meisten gutartigen Tumoren als „eigentlich normale Gebilde“, andere als „Abweichungen, Varianten, freie Spielarten“ der entsprechenden Organe. Aber auch bei den Carcinomen findet ähnlich wie embryonal eine Einwirkung des Epithels auf das mesenchymatische Keimgewebe statt, ja es liegt beim Krebs „fast klarer wie sonst irgendwo eine Wiederholung eines primären organbildenden Prozesses vor“. Allen Geschwülsten gemeinsam ist somit das Organartige, Organoide.

Die Anregung zur Bindegewebswucherung wird vom Epithel gegeben. Die Differenzen in der Mächtigkeit der Stromaentwicklung hängen von der Verschiedenheit der Reize ab, die von den Epithelien ausgehen (*Eugen Albrecht*). Betrachten wir von diesem Standpunkt aus die Entwicklung der bindegewebigen Teile unseres Gewächses, so müssen wir zu folgenden Überlegungen gelangen:

Zu der Zeit, in die wir — annähernd — die onkogenetische Terminationsperiode unseres Gewächses verlegt haben, sind der solide Haufen und die von ihm ausgehenden Leberbalken bereits von mesenchymatösem Gewebe umgeben, worauf *Lewis* hingewiesen hat. Wenn nun das Epithel plötzlich geschwulstig zu wuchern beginnt, und dies in einem Maße, wie es in unserer Geschwulst sicher der Fall war, so ist es klar, daß von ihm ein kräftiger, formativer Reiz auf die mesenchymalen Teile ausgeht. Und diese beantworten den Reiz mit massiger Bildung jungen Bindegewebes, das infolge der raschen Wucherung teilweise keine Zeit hat, sich zu differenzieren und deshalb oft embryonalen Charakter behält. So finden sich bindegewebige Teile jeglichen Entwicklungsgrades, die überall zwischen das Epithel eindringen und zu den mannigfältigsten Bildern führen, wie wir sie beschrieben haben.

Haben wir nun in unserm Tumor eine *Mischgeschwulst* vor uns?

Nach *Wilms* gehen die Mischgeschwülste von embryonalen, undifferenzierten Keimen aus, die während der Entwicklung ausgeschaltet wurden. Es braucht entgegen der *Cohnheimischen* Theorie keine „Ver sprengung“ des Keimes stattzuhaben; er kann einfach unverbraucht liegen bleiben. Beginnt dieser Keim früher oder später wieder zu wachsen, „so sieht er sich einem Gewebe und Bedingungen gegenüber, die ihm eine normale Differenzierung nicht gestatten.“ Entsprechend dem Differenzierungsgrad, in dem die Keimausschaltung erfolgte, können sich Geschwülste von den komplizierteren bis zu den einfachsten entwickeln. *Wilms* führt diese Reihe bis hinab zum einfachen Sarkom. Dagegen hütet er sich, bezüglich der Carcinome das gleiche zu folgern, von denen er annimmt, daß sie größtenteils nicht auf Entwicklungsstörungen beruhen. — *Borst* anerkennt in seiner „allgemeinen Pathologie der malignen Geschwülste“ neben der Entstehung der Mischgeschwülste aus isolierten, embryonalen Keimen auch eine solche „aus der Kontinuität der organischen Verbände.“ Dabei könnte Umdifferenzierung, Metaplasie fertiger Gewebe in beschränktem Umfange erfolgen. Allerdings gibt er auch für diese zweite Entstehungsart angeborene Anlage zu blastomatöser Entartung zu und glaubt, daß oft örtliche Fehlbildungen zu Mischgeschwülsten führen. *Wilms* spricht sich strikte gegen die Metaplasie aus und empfiehlt, diesen Begriff völlig aus der Lehre der Mischtumoren zu streichen.

In der obigen Darstellung haben wir uns ebenfalls gegen die Metaplasie entschieden. Eine auf die heterotopen Gebilde unseres Gewächses besser zutreffende Deutung bot sich in der Heteroplasie; konnten wir doch verfolgen, wie diese Bildungen aus noch nicht differenzierten Zellen hervorgingen. Zur Erklärung der ektodermalen Bestandteile auf das Stadium der drei Keimblätter zurückzugehen — im Sinne von *Wilms* — erübrigte sich dadurch; auch diese Erklärung hätte übrigens nicht völlig befriedigen können, denn *Wilms* stellt ja im Gegensatz zur Theorie der Keimversprengung fest, „daß die Tumoren dort entstehen, wo auch normalerweise die in ihnen vorkommenden Gewebe sich entwickelt haben.“ Daß aber Plattenepithel *normalerweise* in der Leber vorkomme, wird niemand behaupten. Ich glaube, daß der Begriff der Heteroplasie, in dem die Entwicklung aus undifferenzierten Zellen bereits enthalten ist, eine willkommene Brücke bilden kann von der *Wilmschen* (bzw. *Borsts* erster) Gruppe der Mischgeschwülste zu der zweiten Gruppe *Borsts*: den aus der „Kontinuität der organischen Verbände“ entstandenen Mischgeschwülsten. Denn dadurch, daß *Borst* gezwungen ist, für diese zweite Gruppe neben der Metaplasie doch noch eine kongenitale Anlage zuzugeben, verwischen sich die Grenzen der beiden Gruppen.

Die Zweiteilung der Mischgeschwülste, die *Borst* vertritt, führt ihn dazu, die — je nach den prospektiven Potenzen der Keime — von den

verwickelten zu den einfachen Mischgeschwülsten führenden, sog. kontinuierlichen Reihen (*Wilms*) zu leugnen. Mit der hier geäußerten Auffassung, welche die Entstehung aus undifferenzierten, embryonalen Keimen auch für die übrigen in der Literatur beschriebenen, kindlichen Lebergewächse befürworten möchte, lassen sich diese Reihen dagegen gut vereinbaren. Ja, ich möchte gerade an einer solchen Reihe zu zeigen versuchen, daß selbst die Übergänge von den Mischgeschwülsten zu den Carcinomen der Leber fließende sind.

Von diesem Standpunkt ausgehend scheint mir nun aber auch eine genauere Klassifizierung unseres Gewächses möglich, die ich zunächst vornehmen möchte. Es wurde gezeigt, daß sämtliche parenchymatösen Bestandteile der Geschwulst von den undifferenzierten Epithelien abgeleitet werden können, daß aber auch die Wucherung des Bindegewebes vom Epithel ausgelöst und begünstigt wird. Wir hätten also hier ein als einfache Mischgeschwulst erscheinendes Gewächs vor uns, dessen Charakter der eines Carcinoms ist. Der Begriff „Carcinom“ sagt uns nun wesentlich mehr, als der der Mischgeschwulst. Ich stehe daher nicht an, unsere Geschwulst als *embryonales Lebercarcinom* zu bezeichnen.

Im folgenden soll die *Literatur über die kindlichen Lebermischgeschwülste und Lebercarcinome* in der Art einer „kontinuierlichen Reihe“ aufgeführt werden. Es ist klar, daß es sich bei der Mannigfaltigkeit der Gewächse nicht um eine genaue Plazierung jedes einzelnen handeln kann, wie es ja auch nicht möglich ist, die onkogenetische Terminationsperiode eines Tumors genau festzusetzen. Es soll nur der große Zusammenhang von — dem Aussehen nach — komplizierten zu einfachen Tumoren demonstriert werden.

Die komplizierteste Geschwulst ist wohl die von *Hippel* beschriebene: Ein Leberzelladenom, das neben den Plattenepithelien und Hornperlen und deren Mutterzellen, die ich in Analogie zu unserem Falle glaubte als undifferenzierte Zellen bezeichnen zu dürfen, noch Knorpelgewebe enthält. Während *Hippel* seine Hornperlen durch Metaplasie erklärt, glaubt er bezüglich der Knorpelinseln evtl. an eine Versprengung mesenchymaler Keime. Noch wahrscheinlicher findet er die Möglichkeit, „daß mesenchymale Keime mit anderer prospektiver Bedeutung, nämlich nur Bindegewebe zu bilden, wie sie also schon in der Leberanlage normalerweise vorhanden sind, bei Wegfall von physiologischen Wachstumswiderständen — hier vielleicht das pathologisch veränderte Lebergewebe — auf Grund freigewordener prospektiver Potenzen imstande waren, ein anderes differenziertes Gewebe, nämlich Knorpelgewebe zu bilden.“ Diese Möglichkeit deckt sich im großen und ganzen mit der von uns angenommenen Heteroplasie, wird aber von *Hippel* als Metaplasie bezeichnet; er spricht an anderer Stelle deutlich von Umgestaltung bereits differenzierter Zellen in Plattenepithelien, bzw. in Knorpel. Durch die Annahme der Entstehung aus undifferenzierten Zellen würde auch dieses Gewächs auf einfachere Weise erklärt. Sollte es sich entsprechend der Ansicht *Hippels* um wirklichen Knorpel handeln, so wäre natürlich eher als in unserem Falle die Bezeichnung einer Mischgeschwulst berechtigt.

Yamagiwa beschrieb einen Fall eines „parenchymatösen Adenocarcinoms“, d. h. eines Leberzellcarcinoms bei einem 1jähr. Mädchen. Unter den leberzell-

artigen Gebilden „ganz spärliche Beimengung von gallengangartigen Zellsträngen aus kubischen, kleinen, blassen Zellen mit einem intensiv gefärbten Kern“. Außerdem fanden sich Knochengewebsinseln und viele hämangiomatos erweiterte Gefäße. Ein zweiter Fall *Yamagiwas*, ein Museumspräparat, stammt ebenfalls von einem Kinde, dessen Alter jedoch unbekannt ist. Das Gewächs hat große Ähnlichkeit mit dem ersten; außer Knochengewebe wird hier „spindelzelliges oder schleimiges Gewebe“ erwähnt. Ferner wurden hier Epithelperlen gefunden. Das Überwiegen der leberzellartigen Teile, in denen schöne Rosetten vorkommen, hat den Autor wohl veranlaßt, auch hier wie in seinen Fällen von erwachsenen Individuen, von „parenchymatösem Adenocarcinom“ zu sprechen, jedoch faßt auch er wenigstens die Gewächse bei Kindern als embryonal entstanden auf, wobei „noch nicht ganz oder unvollkommen differenziertes Embryonalgewebe Grundlage für die Entstehung des parenchymatösen Leberadenocarcinoms werden kann“.

Im Falle *Philipps*, der einen 9 Monate alten Knaben betrifft, stehen wiederum leberzellartige Teile im Vordergrund, teils alveolär, teils balkenförmig angeordnet. Gefäßeinbrüche beweisen ihre Bösartigkeit. Daneben sind auch die Gallengänge beteiligt. Im Bindegewebe *Knorpelinseln*. *Lubarsch*, der den Fall begutachtete, glaubte an embryonale Anlage aus ento- und mesodermalen Teilen und bezeichnete den Tumor als „*Chondroepithelioma hepaticum destruens*“, während *Philipps* von einem „embryonal angelegten carcinomatösen Mischtumor“ spricht.

Ein weiteres Gewächs, in dem besonders die Veränderungen des Stromas hervortraten, beschrieb *Idzumi*: ein Leberzellecarcinom bei einem Knaben von 7 Monaten, in dem das Stroma sarkomähnlich gewuchert war und schleimige Entartung, sowie Hyalingewebe mit osteoider Entartung aufwies. Ob dieses Hyalingewebe wirklich vom Bindegewebe und nicht, wie in unserem Fall, vom Epithel abzuleiten ist, läßt sich nicht entscheiden.

Ungefähr hier oder auch vor dem Fall *Idzumis* ließe sich unser embryonales Lebercarcinom einreihen, in dem die Bedeutung des allerdings stark gewucherten Bindegewebes doch hinter der des Epithels zurücktritt.

Eng an unseren Tumor schließt sich der von *Peiper* an, in welchem bereits keine heterotopen Bildungen mehr auftreten, dagegen undifferenzierte Zellen, sowie leberzellen- und gallengangartige, in Differenzierung begriffene Gebilde, wie in unserem Falle, deutlich zu unterscheiden sind. Er betraf einen 9 Monate alten Knaben; *Peiper* nennt ihn — der Nomenklatur von *Ribbert* folgend — „*maliges embryonales Leberadenom*“, eine Bezeichnung, die der unsrigen prinzipiell völlig entspricht.

Es folgt das von *Mieremet* beschriebene *Carcinoma hepatocellulare* bei einem 11 Monate alten Knaben, in dem der Verfasser die bereits oben erwähnten „Wachstumszentren“ nachweisen konnte, von welchen aus er multizentrische Entstehung der Geschwulst annimmt. Bemerkenswert ist, was *Mieremet* über die helleren (d. h. die undifferenzierten) Zellen in den Wachstumszentren schreibt: „Man könnte sogar stellenweise meinen, es mit Bindegewebelementen oder mit Endothelzellen zu tun zu haben, aber an anderen Stellen war der Zusammenhang mit den anderen Epithelien zu sehr ausgesprochen, um diese letzte Annahme billigen zu können.“ *Borst* anerkennt diesen Tumor als „echten einfachen Krebs“, während er im übrigen annimmt, daß Carcinome bei Kindern und Neugeborenen meist komplizierte Mischgeschwülste seien.

Die folgenden Fälle zeigen nicht mehr eine so große Mannigfaltigkeit in der Differenzierung. So sind an dem von *Weber* beschriebenen Leberkrebs (Mädchen von 11 Monaten) Leberzellen und Gallengänge beteiligt; adenomatöser und alveolärer Aufbau wechseln miteinander. Der Fall von *Henke* (Kind von 9 Monaten)

ist ein medulläres Leberzellcarcinom, das der Autor den bei Erwachsenen vorkommenden gleichstellt. In der jüngst erschienenen Arbeit von *Bridel* handelt es sich um ein Carcinoma hepatocellulare solidum bei einem Knaben von 6 Monaten, dessen Zwillingsbruder lebt und völlig gesund ist. Die Fälle von *Ribbert* (Kind von 4 Monaten; veröffentlicht im „Carcinom des Menschen“) und *Plaut* (Knabe von 14 Monaten) sind typische Leberzellcarcinome mit Gallesekretion; in dem von *Wegelin* sehr ausführlich beschriebenen Falle (5½jähr. Knabe) fand sich auch Gallesekretion in den Lungenmetastasen.

Eine Reihe weiterer Fälle findet sich in der beigegebenen Tabelle, in der sämtliche Fälle bis zum 15. Lebensjahre aus der mir zugänglichen Literatur aufgeführt sind. Obwohl *Mieremet* und kürzlich auch *Bridel* die Fälle aus dem 1. Lebensjahre bereits in Tabellen veröffentlichten, hielt ich doch eine erneute Zusammenstellung der Fälle des gesamten Kindesalters als meinem Zwecke dienlich. Dabei wurden nur histologisch untersuchte Fälle von Lebercarcinomen und Lebermischgeschwülsten berücksichtigt; Fälle wie die von *Noeggerath*, *West*, *Wiederhofer-Wedl*, *Bohn*, *Leichtenstern*, *Gross*, *Pepper*, sowie andere von *Steffen* zitierte Fälle, die bereits *Philipp* in seiner Sammlarbeit „Über Krebsbildungen im Kindesalter“ als nur wahrscheinliche und unsichere bezeichnete, die aber in der Literatur immer wieder mitgeschleppt werden, fanden keine Aufnahme.

Aus unserer Zusammenstellung dürfte sich ergeben, daß zwischen den Mischgeschwülsten und den Carcinomen der Leber im Kindesalter tatsächlich keine scharfen Grenzen bestehen. Von den verwickelt gebauten Gewächsen sind wir ganz unmerklich zu den einfachen hinübergeglitten, wie sie sich auch bei erwachsenen Individuen finden. Der Schluß, daß auch einfache Adenome und Krebse auf eine embryonale Anlage zurückzuführen sind, liegt nahe; ich werde darauf zurückkommen. Wir können andererseits feststellen, daß Mischgewächse der Leber von komplizierterem Aussehen fast ausschließlich im frühesten Kindesalter auftreten (1. und 2. Lebensjahr); aus der Literatur ist mir als Mischgeschwulst der Leber bei Erwachsenen nur der Fall von *Saltykow* bekannt, ein Carcino-Osteochondromyxosarkom bei einem 67 jährigen Individuum. *Saltykow* erklärt seinen Fall durch embryonale Keim-Versprengung und schreibt weiter: „Auch möchte ich diesem Umstand für die Erklärung der Entstehung von Lebercarcinomen wie Lebersarkomen eine viel größere Bedeutung beimessen, als es *Yamagiwa* tut.“

Die nächste wichtige Frage, die uns beschäftigen muß, ist die nach der

Entstehung unseres Gewächses.

Daß die undifferenzierten Zellen als Mutterboden der Geschwulst zu gelten haben, steht fest. Was aber führte dazu, daß diese Zellen, die die Aufgabe hatten, den rechten Stammlappen und den ganzen linken Leberlappen zu bilden, sich in derart abnormer Weise entwickelten, während der rechte Seitenlappen ganz regelrecht gebildet werden konnte? Was trug die Schuld amblastomatösen Wachstum dieser Zellen, was an ihrer malignen Entartung? *Borst* weist mit Recht immer wieder darauf hin, daß die Art der zellulären Störung, das eigentlich zelluläre Problem, für

Nr.	Publ.-Jahr	Autor	Alter	Ge- schlecht	Diagnose und Besonderheiten
1	1911	Ribbert	4 Mon.	?	Malignes Adenom m. Gallesekretion
2	1907	Petrone	4 „	?	Adenocarcinom
3	1925	Bridel	6 „	♂	Carcinoma hepatocellulare solidum
4	1909	Milne	6 „	♂	Carcinom
5	1913	Idzumi	7 „	♂	Adenocarcinom mit starker Stroma- wucherung, schleimiger und osteoider Entartung
6	1908	Philipp	9 „	♂	Chondroepithelioma hepaticum destruens
7	1912	Peiper	9 „	♂	Carcinom mit undifferenzierten Zellen, leberzell- und gallen- gangsartigen Gebilden
8	1920	Henke	9 „	?	Medulläres Leberzellcarcinom
9	1914	Castle	10 $\frac{1}{2}$ „	♂	Carcinom
10	1900	Weber	11 „	♀	Carcinoma adenomatosum et alveo- lare aus Leberzell. u. Gallengäng. Wachstumszentren
11	1920	Mieremet	11 „	♂	Carcinoma hepatocellulare mit sog. Parenchymatöses Adenocarcinom mit gallengangsartigen Gebilden; Knochengewebsinseln
12	1911	Yamagiwa	1 Jahr	♀	(Museumspräparat) Ähnlich Fall 12. Dazu Epithelperlen
13	1911	Yamagiwa	Kind	?	
14	?	Miura	1 Jahr	?	Kongenitales Carcinom
15	1906	Plaut, Max	14 Mon.	♂	Carcinoma adenomatosum mit Gal- lesekretion
16	?	Nakamura	1 $\frac{1}{4}$ Jahr	♀	Adenocarcinom
17	1910	Hippel	1 $\frac{3}{4}$ „	♀	Mischgeschwulst (Malignes Ade- nom mit Hornperlen u. Knorpel)
18	1878	Wulff	3 „	♀	Leberzellcarcinom
19	1902	Schlesinger	4 „	?	Carcinom
20	1905	Wegelin	5 $\frac{1}{2}$ „	♂	Adenocarcinom mit Gallesekretion, auch in Lungenmetastasen
21	?	Honda	5 $\frac{1}{2}$ „	♀	Adenocarcinom
22	1905	Lubarsch (allgem. Pathologie)	7 „	♀	Tubulärer Krebs mit kleinen kreb- sigen Lungenarterienembolien
23	1907	Philipp-Lubarsch	7 „	♀	Tubuläres Adenocarcinom
24	1873	Kottmann	9 „	♀	Alveoläres Carcinom
25	1905	Mattiolo	9 „	♂	Adenocarcinom
26	1903	Dibbelt-Gräwitz	10 „	♀	Alveoläres Leberzellcarcinom
27	1880	Birch-Hirschfeld	12 „	♂	Carcinom aus Leberzellen und Gallengängen
28	1909	Smith-Burt	12 „	♂	Leberzellcarcinom
29	1918	Herzog	13 „	♂	Cancer avec cirrhose
30	1900	Engelhardt	14 „	♀	Alveoläres Carcinom
31	1880	Pye-Smith	14 „	♂	Cancer (malignant adenoma)
32	1902	Acland u. Dudgeon	15 „	♂	spheroidal-celled carcinoma

gutartige und bösartige Geschwülste sich grundsätzlich decke, während *Eugen Albrecht* glaubte, daß das zelluläre Problem mit dem Problem der Bösartigkeit gleichbedeutend sei, die gutartigen Gewächse dagegen mit Hilfe der Entwicklungsmechanik erklärt werden könnten. Nach *Borst* handelt es sich in beiden Fällen nur um verschiedene Grade eines *einzigsten* Wachstumsexzesses. Die Frage nach der bösartigen Entartung fällt also auch für unsren Fall zusammen mit der Frage nach dem Charakter der zellulären Störung überhaupt, welche das blastomatöse Wachstum bedingte. Es darf gleich gesagt werden, daß wir diese Frage natürlich nicht zu lösen imstande sind, wie sich denn die moderne Geschwulstforschung wohl solange vergebens damit abmühen wird, bis das normale Zellenleben genau ergründet ist. Durch eingehendes Studium der Entwicklungsmechanik werden wir aber der Ursache dieser zellulären Störungen und damit ihnen selbst näher kommen können.

Mathias vertritt sogar den Standpunkt, daß die Einteilung *Schwalbes* in formale und kausale Genese nicht immer durchführbar sei, „denn in der Tatsache einer formalen Abschnürung eines organoiden Gebildes beim Choristom ist beispielsweise in gewissem Grade implicite auch eine kausale Entstehung aus dem überschüssigen Gewebe potentiell gegeben.“ Dieser Gedanke läßt sich vielleicht folgendermaßen verallgemeinern:

Potentielle Energie liegt in allen embryonalen Zellkomplexen aufgestapelt, die unverbraucht für die Entwicklung aus irgendeinem Grunde isoliert worden sind. Trifft ein Reiz — und sei es ein noch so geringer, wenn er nur befähigt ist, zelluläre Veränderungen im Sinne einer Auslösung des Wachstums zu bewirken — trifft ein solcher Reiz auf das isolierte Gewebe, so werden sich die aufgestapelten potentiellen Energien in ganz anderem und durch die Umgebung weit ungehemmterem Maße auswirken können, als wenn derselbe Reiz differenzierte Zellen und Gewebe angeht, die ihre Kräfte bereits bei der Entwicklung verbraucht haben und sie dauernd für ihre Funktion weiter verbrauchen, die also ungleich ärmer sind an potentiellen Energien. So es ist dann nicht verwunderlich, wenn die freigewordenen potentiellen Energien in embryonalen Zellen schlummernde prospektive Potenzen wecken und Gebilde hervorbringen können, die außerhalb der prospektiven Bedeutung der Zellen liegen. — Damit wissen wir allerdings immer noch nichts über die Vorgänge, die innerhalb der Zellen vor sich gehen und das Wachstum auslösen. Wir verstehen aber besser, warum das Wachstum so ungezügelt, so ganz unabhängig von der der Umgebung diktirten Entwicklung erfolgt. Wachstum ist nicht Entwicklung, aber es ist gewissermaßen eine mathematische Funktion der Entwicklung.

Die Isolierung embryonaler Keime wurde auf verschiedene Arten erklärt. Die *Cohnheimsche* Theorie von der Versprengung embryonaler Keime empfand man bald als zu enge. *Ribbert*, der sie zu erweitern suchte, indem er auch postnatal

mechanisch abgeschnürte Gewebspartien als Mutterboden von Gewächsen ansah, mutete dadurch ausdifferenzierten Zellen potentielle Energien zu, die sie meines Erachtens kaum mehr besitzen dürften. Denn daß zur Entdifferenzierung, zur Anaplasie geringe Energien vonnöten wären, ist doch wohl kaum anzunehmen. *Eug. Albrecht* schuf eine breitere Basis für die embryonale Anlage der Geschwülste: er führte die Lehre von den Hamartomen, den fehlerhaften Gewebsmischungen, und von den Choristomen, den abgetrennten Zellen und Zellgruppen ein, und von den aus ihnen entstehenden Geschwülsten, den Hamartoblastomen und Choristoblastomen. Er erkannte ferner, daß durch einfaches Liegenbleiben unverwendeter Zellen, wie dies bereits *Wilms* gefordert hatte, die Grundlage für die Entwicklung von Blastomen geschaffen werde, ebenso aber auch durch Gewebe, die postembryonal Organe zu bilden oder zu regenerieren imstande sind (Uterus, sekundäre Geschlechtsmerkmale usw.). Es bestehen noch andere Möglichkeiten, auf die einzutreten hier nicht der Platz ist.

Nach der Ansicht von *Borst* sind die embryonalen Keime der Geschwülste bereits vor ihrer Ausschaltung abnorm. Er sieht die spezifischen Eigenschaften der Geschwulstzellen „in einer Verminderung der biochemischen Empfindlichkeit (geringeren Differenzierungshöhe) und in einer Erhöhung der selbständigen Existenzfähigkeit . . . In jedem Falle ist die Geschwulstzelle eine andere geworden als die normale Körperzelle, und diese Änderung liegt nicht auf der Normallinie, sondern sie stellt eine Entgleisung aus der normalen Bahn dar. Deshalb ist der Vergleich der Geschwulstzellen mit embryonalen Zellen ganz ungeeignet.“

Auch nach *Benekes* Ansicht betrifft die abnorme Verlagerung oder Abschnürung nur abnorme Keime. Er spezifiziert seine Theorie dahin, daß passive Abschnürung, d. h. Abschnürung durch äußere, akzidentelle Ursachen, in der normalen Entwicklung nicht vorkommt. Die normale Abschnürung erfolgt aktiv, aus inneren (welchen?) Gründen; das Bindegewebe ist dabei völlig vom Epithel abhängig. Bei jeder Zellteilung erfolgt eine Differenzierung; die Teilung ist vielleicht durch inäquale Beschaffenheit der Teilprodukte verursacht. Normale Teile büssen nun ihre Korrelationen zum Mutterboden nicht ein; bei Ausschaltung von Keimen müssen diese also abnorm sein. (*Beneke*, zitiert nach *Rob. Meyer*.)

Robert Meyer hat in scharfsinniger Weise alle diese Ansichten, von denen hier nur einige ausgeprägte angeführt werden konnten, kritisch beleuchtet. Einmal stellt er fest, daß eine *völlige* räumliche Ausschaltung aus einem Gewebsverband unmöglich ist, ohne daß das ausgeschaltete Gewebe zugrunde geht. Aber auch zeitliche Ausschaltung im Sinne einer primären pathologischen Differenzierungs-hemmung (*Wilms*) hält er nicht für wahrscheinlich; zum mindesten wurde sie bisher noch nie bewiesen. Dagegen sei pathologische Wucherung *normal* angelegter Indifferenzzonen durchaus denkbar, d. h. also der Indifferenzzonen von *Shaper* und *Cohn*. Was nun die Abschnürungen betrifft, so kommen sie nach der Ansicht *Rob. Meyers* z. T. dadurch zustande, daß die Differenzierung von statischen Verhältnissen abhängig ist. Drüsen bilden sich da, wo Epithel entspannt ist; wo infolge starker Spannung Differenzierungshemmung eingetreten ist, kann bei nachheriger Gewebsentspannung die Differenzierung fortschreiten. Es kann so also infolge statischer Unterschiede im Gewebe zu Abschnürungen mit sekundärer Differenzierungshemmung kommen. *Rob. Meyer* hat sich diese Auffassung von passiver Abschnürung als eines rein mechanischen Vorganges durch Beobachtung von Entwicklungsvorgängen gebildet, von denen er Beispiele gibt; zur passiven Abschnürung gehört nach seiner Ansicht aber auch „die Trennung zusammengehöriger Teile durch Bindegewebe und Gefäße.“ Dabei werden keine fertig differenzierten Teile abgeschnürt; die Isolierung erfolgt während der Differenzierung. Dem Bindegewebe ist keine so untergeordnete Rolle zuzuschreiben,

wie dies von *Benekes* geschieht. Außerdem vertritt *Rob. Meyer* vor allem den Begriff der „illegalen Zellverknüpfung“, welche zu einer Zellverschleppung führt, als Beispiel passiver Abschnürung. Er gibt aber zu, daß auch pathologische Differenzierung, also die „aktive Abschnürung“ *Benekes*, Abirrungen bedingen kann.

Die Hypothese *Borsts*, daß die zu Geschwülsten führenden Keime vor ihrer Ausschaltung abnorm seien, würde sich also auch nur auf die aktive, nicht aber auf die passive Abschnürung beziehen. *Robert Meyer* sieht einen Widerspruch darin, daß *Borst* einerseits abnorme Keime annimmt, andererseits aber diese Keime nicht immer zur Geschwulstbildung führen, sondern sich eventuell normal differenzieren können. Wenn also *Borst* — in seiner neuen „allgemeinen Pathologie der malignen Geschwülste“ — für die Tatsache, daß Verlagerung „nicht immer, ja nicht einmal häufig zur Geschwulstbildung“ führe, *Robert Meyer* anführt, so ist das nur bedingt richtig. Denn *Robert Meyer* nimmt keine primäre Abnormität der Keime an; er faßt seine Anschauungen vielmehr dahin zusammen, „daß im Gefolge der durch korrelative und mechanische Einflüsse erzwungenen Differenzierungshemmung der versprengten Zellen in ihren Regulationszentren oder in den regulativen Beziehungen der einzelnen Zellfunktionen untereinander eine Gleichgewichtsstörung leicht auftreten könne, daß etwa aus Anlaß der zwangsweise gehemmten Differenzierung auch diejenige Hemmung in Mitleidenschaft gerate, welche der Zellteilung vorstehe, und daß deshalb die indifferenteren Keimversprengungen mehr zur Geschwulstbildung neigen als ausdifferenzierte Zellen, oder daß sie eines geringfügigeren Anlasses dazu bedürfen als diese letztern.“ Diese Auffassung *Robert Meyers* einer „eventuellen sekundären Änderung des Zellcharakters (fakultative Regulationsstörung)“ sucht also auch eine Brücke von der formalen zur kausalen Genese der Gewächse zu schlagen.

Suchen wir nun, was in unserm speziellen Falle zur Entstehung eines Tumors aus der ersten embryonalen Leberanlage geführt hat, so müssen wir unsren makroskopischen Befund mit dem histologischen vergleichen. Wir haben festgestellt, daß an unserer Leber Abweichungen der äußeren Form vorkommen, die wir als Rückschläge, als echte Atavismen bezeichnen dürfen.

Mathias hat neuerdings den Begriff des Atavismus genauer definiert und verschiedene Gruppen unterschieden: Er spricht von „Atavismus ex persistentia“, wenn fetal vorübergehende Formen, die phylogenetisch erklärbar sind, erhalten bleiben (Beispiel: branchiogene Fisteln infolge Offenbleibens der Kiemenspalten). Entwickelt sich eine solche persistente Bildung, die sich eigentlich hätte zurückbilden sollen, noch weiter (Beispiel: Mamma accessoria aus einer Milchleiste), so nennt *Mathias* das: „Atavismus ex persistentia mit Weiterdifferenzierung“. Um nur noch von dem wichtigsten der von diesem Forcher geprägten Begriffe zu sprechen: Mit „Atavismus originarius“ bezeichnet er das Wiederauftreten aus der Ontogenie verschwundener Organformen und Organreste, die aber in der Phylogenie des betreffenden Gebietes zu finden sind (Pankreas annulare; Nebenmilzen, sofern sie nicht durch fetales Trauma entstanden sind). Unter „Progonom“ ver-

steht *Mathias* einen organoiden Gewebskomplex „welcher nicht durch fetale Abreißung und Versprengung, sondern gesetzmäßig durch Rückschlag im phylogenetischen Ausbreitungsbezirk eines Organs an einer bestimmten Körperstelle auftreten kann“. Entwickelt sich aus einem Progonom ein Gewächs, so ist dieses ein „Progonoblastom“. Als Beispiele hierfür werden angeführt: Speicheldrüsen-mischgeschwülste, welche aus Drüsen hervorgehen, die nicht im normalen, aber im phylogenetischen Ausbreitungsgebiet dieser Drüsengruppen liegen; ferner Adenomyome des Dünndarms und Carcinoide der Appendix aus versprengten Pankreasresten.

Man kann sich fragen, ob in unserm Falle ein Atavismus ex persisten-tentia oder ein Atavismus originarius vorliege. Obwohl das Auftreten von Seitenspalten, besonders rechts, kein seltenes Ereignis darstellt, so handelt es sich doch nicht um im normalen Fetalenleben des Menschen vor-übergehend auftretende Bildungen. Andererseits sind sie in der Ontogenese des Menschen vorhanden gewesen. Für solche in der Ontogenese vorhandenen, aus der normalen Entwicklung des Menschen aber ver-schwundenen Atavismen hat *Mathias* keinen besondern Begriff geprägt.

Ein Progonom bzw. ein Progonoblastom darf man unsere Geschwulst nicht nennen, da sich die Rückschläge innerhalb des normalen Ausbreitungsgebietes zeigten. Und doch liegt es nahe, zwischen den phylogenetisch erklärbaren Abweichungen der äußeren Form und der Gewächs-bildung einen Zusammenhang zu vermuten.

Atavismen kommen in unserer Geschwulst selbst keine vor, ein *Parallelismus* mit den äußeren Formveränderungen besteht also nicht. Auch die heteroplastischen Bildungen beruhen nicht auf Rückschlägen, da sie keine früher ortsgehörigen Eigenschaften haben; zudem gehen sie nicht von normalen Indifferenzzonen, sondern von blastomatös wuchern-den, indifferenten Zellen aus. — Es wird daher eher das Gewächs in einem *Abhängigkeitsverhältnis* zur äußeren Form stehen. *Ruge* weist bereits darauf hin, daß innere Organisationszustände von der Lappung der Leber abhängen.

Sucht man aber in der Literatur nach gleichzeitigem Auftreten von äußeren Formveränderungen der Leber und Gewächsen, so ist man er-staunt, nur einen einzigen Fall, den von *Engelhardt*, zu finden. Überdies ist dort nach der Deutung des Verfassers das Abhängigkeitsverhältnis gerade umgekehrt: ein großes Adenom, das sich an der untern Fläche des linken Lappens in der Leber eines an Meningitis tuberculosa gestorbenen, 23jährigen Mannes fand und das bis zur Gallenblase reichte, wird von *Engelhardt* als Ursache der völligen Aplasie des Lobus quadratus ange-sehen. Außerdem bestand nur eine Fossa sagittalis; das Lig. teres lag rechts von der Gallenblase. Diese Vertauschung der Lage führt der Ver-fasser darauf zurück, daß durch das Gewächs die Vena umbilicalis sinistra geschädigt worden und die sonst sich zurückbildende Vena umbilicalis dextra für sie eingetreten sei. Die Entstehung des Adenoms stellt sich

Engelhardt durch Abschnürung eines embryonalen Keimes vor; der Tumor war also angeboren. Entsprechende Veränderungen sind nirgends in der einschlägigen Literatur als Atavismen beschrieben. Da es sich also hier nicht um atavistische Formveränderungen handelt, ist ihre Abhängigkeit vom Gewächs denkbar. Der Fall kommt daher für uns nicht in Betracht.

In einer kurz vor Abschluß dieser Abhandlung erschienenen Arbeit weist *Trenkel* auf die Bedeutung der *Vasa aberrantia* für die Entstehung von Adenomen und anderen Gewächsen der Leber hin. Er führt die *Vasa aberrantia* auf Rückbildungsprozesse, besonders am linken Lappen, zurück. Für unseren Fall kann diese Entstehungsweise nicht in Betracht kommen, da wir nirgends abgeirrte Gefäße fanden und auch deren Entstehung nicht erklärlch wäre. *Trenkel* stellt außerdem an der Hand der Literatur die Möglichkeiten für die Entstehung der Leberadenome zusammen, unter welchen er auch Rückbildungsprozesse an reifen Zellen fordert. Diese Möglichkeit ist nach unserer oben geäußerten Anschauung nicht wahrscheinlich, zum mindesten nicht bewiesen.

Einen Zusammenhang zwischen Abweichungen der äußeren Form und Gewächs könnte eventuell auch die *Borstsche* Theorie von der primären Abnormität embryonaler Keime verständlich machen, müssen wir doch sicher gewisse Erbfaktoren für das Auftreten der Atavismen verantwortlich machen. Man könnte daher auch daran denken, daß die embryonalen Zellen abnorme Eigenschaften hätten, die eine pathologische Differenzierung bedingten. Wir haben jedoch bereits oben auf den Widerspruch, den *Robert Meyer* in der *Borstschen* Hypothese fand, angespielt.

Ein Choristom, eine eigentliche Versprengung, braucht für unsre Geschwulst nicht angenommen zu werden, da sie sich an Ort entwickelte. Eine Hamartie ist retrograd kaum zu beweisen. Bleibt als weitaus einleuchtendste Erklärung eine durch mechanische Einflüsse bewirkte, sekundäre Differenzierungshemmung im Sinne von *Robert Meyer*. Man könnte auch an illegale Zellverknüpfungen denken. Weitaus wahrscheinlicher aber ist, daß bei der Lappenbildung infolge besonderer statischer Verhältnisse — vielleicht anfänglich raschere Entwicklung der linksseitigen Abschnitte, wodurch dort stärkere Spannung, im Gebiete des rechten Seitenlappens Entspannung eintrat? — die Differenzierung im Gebiete des linken Lappens und des rechten Stammlappens gehemmt war. Es bedurfte bei dem embryonalen Charakter der Zellen nur eines geringen Reizes, um die Weiterdifferenzierung auszulösen — schon aber mangelte es an den notwendigen Korrelationen zur normalen Weiterentwicklung. Ich stelle mir vor, daß diese Korrelationen auch im Gefäßsystem gestört sind; so könnten wir uns den Unterschied der Gefäße in den normalen und Gewächsabschnitten erklären.

Wenn ich hier die Theorie *Robert Meyers* für unsren Fall im besondern angewandt habe, weil sie mir am zutreffendsten schien, so geschah es mit dem Bewußtsein, daß es sich wiederum nur um eine Hypothese handelt.

Es muß aber versucht werden, für jeden Einzelfall die Möglichkeiten der formalen Entstehungsweise weitgehend aufzudecken, um so eventuell den Schlüssel zur kausalen Entstehungsweise zu finden. Was das blastomatöse Wachstum in unserm Falle hervorrief, konnte nicht gezeigt werden; daß aber die Vorbedingungen dazu bestanden, scheint mir klar zu sein.

Zur Entstehung des primären Leberkrebses im allgemeinen.

Unser Lebercarcinom bei einem Kinde von 8 Monaten wurde von einer embryonalen Anlage abgeleitet. Wir haben an unserm Fall gezeigt, daß Abweichungen der äußeren Form oder — mehr allgemein — mechanisch-statische Bedingungen zu sekundärer Differenzierungshemmung führen können, welche die Grundlage zum blastomatösen Wachstum schafft.

Auf ähnlichem Wege glauben wir, auch alle übrigen, in der Literatur beschriebenen Lebercarcinome bei Kindern erklären zu können. Meist führte ja bereits das jugendliche Alter die Forscher darauf, eine embryonale Anlage der Gewächse anzunehmen, freilich ohne daß sie sich im einzelnen über die Möglichkeiten der Entstehung einer solchen Rechenschaft gaben, oder — bei hochentwickelten Carcinomen — zu geben in der Lage waren. Daß die formale Genese dieser Geschwülste keine einheitliche ist, daß verschiedene Arten der Isolierung embryonaler Keime möglich sind, wurde schon erwähnt; unendlich viel mannigfacher aber ist die Zahl der Reize, die das blastomatöse Wachstum auslösen.¹⁾ Sehr verschiedene Ursachen bewirken also mehr oder weniger das gleiche: Eine Geschwulst, die das Bestreben hat, sich dem Wesen des betreffenden Organes zu nähern. Wie weit ihr das gelingt, hängt in hohem Maße von dem Differenzierungsgrad ab, den die Mutterzellen zur Zeit der onkogenetischen Terminationsperiode bereits erreicht hatten. Die undifferenzierten Zellen unseres Falles wurden durch sekundäre Differenzierungshemmung erklärt; sie stellen also, obwohl wir sie oft zu „Zentren“ angeordnet sahen, keine prädestinierten „Wachstumszentren“ dar. In anderen Fällen wird es aber möglich sein, daß die physiologischen indifferenten Wucherungszonen (nach *Schaper* und *Cohn*) in blastomatöses Wachstum übergehen; diese Möglichkeit wird von *Robert Meyer* sehr unterstrichen. Auch *Herx-*

¹⁾ Die moderne experimentelle Geschwulstforschung vermochte bisher nicht mit Sicherheit die Spezifität eines Reizes zu beweisen. *Sternberg* faßt beispielsweise ihre Ergebnisse so zusammen: „Unseres Erachtens sprechen die bisher vorliegenden experimentell erhobenen Befunde mit größerer Wahrscheinlichkeit dafür, daß in diesen Versuchen die Carcinome durch lokale, unspezifische Einwirkung erzeugt wurden.“ Da aber in der Ähnlichkeit sehr vieler Carcinome mit ihrem Mutterboden doch ein spezifisches Moment enthalten ist, können wir dieses am ehesten durch die Annahme erklären, daß der vorliegende Reiz hier noch nicht ausdifferenzierte Zellen mit prospektiver Bedeutung zum betreffenden Organe traf.

heimer hat für das Lebercarcinom im speziellen bereits an eine Wucherung der *Shaperschen* Zentren gedacht. *Herxheimer* fiel es nämlich auf, daß die Erklärung des Lebercarcinoms als Folge einer Lebercirrhose keine genügende sein könne, da sonst viel häufiger Carcinom entstehen müßte; er nahm daher eine besondere Wucherungsfähigkeit der Zellen aus dem embryonalen Leben an, eine Fähigkeit, die eben den *Shaperschen* Zentren von vornherein zukomme. Dazu kämen dann erst die auslösenden Ursachen wie Cirrhose usw. Die Anregung *Herxheimers* fiel anscheinend auf wenig fruchtbaren Boden. Wenigstens wurde sie von keinem der vielen Verfasser, die sich in den folgenden Jahren zum Thema: primärer Leberkrebs äußerten, aufgegriffen. Zwar leitete man gewöhnlich die Kinderkarzinome von einer embryonalen Anlage ab; für die Carzinome Erwachsener aber wurde, wenn möglich die Cirrhose oder eine sonstige akzidentelle Ursache herangezogen. Und doch muß es ja auffallen, daß sich eine Reihe von Lebercarcinomen bei Jugendlichen in nichts von denen bei Erwachsenen unterscheiden. *Wegelein* vergleicht geradezu mit seinem Kindercarcinom einen weiteren Fall eines 60jährigen Mannes. *Henke* weist für seinen Fall eines 9monatigen Kindes darauf hin, daß er sich wie ein Leberzellkrebs bei Erwachsenen verhalte. Dies nur zwei Beispiele, denen sich noch viele aus der Reihe der von uns aufgezählten Leberkrebs bei Kindern anfügen ließen.

Von allen diesen Autoren möchte nur *Saltykow* der embryonalen Keimversprengung für die „Entstehung von Lebercarcinomen wie Lebersarkomen eine viel größere Bedeutung beimesse, als es *Yamagiwa* tut“. *Yamagiwa* fordert für seine Kindercarcinome eine embryonale Anlage, für die übrigen Carzinome möchte er „bald embryonale Anlage, bald ganz circumskripte präcarcinomatöse Veränderung erworbener Natur annehmen“. Wozu diese Doppelprurigkeit? Die das Wachstum auslösende Ursache kann sehr verschieden sein — das steht fest. Warum aber für die formale Genese auch noch mehrere Wege annehmen, wo doch das Ergebnis dasselbe ist? Ist es wahrscheinlicher, daß regenerative und anaplastische Prozesse einerseits, prosoplastische Prozesse in undifferenzierten Zellen andererseits zu zwei einander gleichen Gewächsen führen? — oder wird nicht diese Übereinstimmung eher gewährleistet, wenn wir für beide eine gemeinsame Grundlage, die nicht ausdifferenzierten Zellen, annehmen? Ganz abgesehen, daß von dieser Grundlage aus auch die verwickelter gebauten Kindergewächse zwanglos aufgebaut werden können! Wir könnten auch aus Analogie schließen: wenn die Kinderkrebsen embryonal angelegt sind und die Carzinome Erwachsener im Aufbau mit ihnen übereinstimmen, so müssen auch letztere auf embryonaler Anlage beruhen.

Eigentlich berührt es, wenn die embryonale Anlage überhaupt nur da in Betracht gezogen wird, wo keine gleichzeitige Cirrhose besteht, wie es *Winternitz*, gestützt auf die Fälle von *Ribbert* und *Yamagiwa* tut. Auch

Bersch spricht nur da, wo weder Cirrhose noch andere Ursachen festgestellt wurden, von embryonalem Keim. Diese Auffassung der embryonalen Anlage gewissermaßen als eines Ultimum refugium verhindert es, eine systematische Betrachtung aller einschlägigen Gewächse bezüglich ihrer Entstehungsweise durchzuführen.

Ich möchte im Gegensatz dazu die Ansicht vertreten, daß *alle Lebercarcinome und -adenome von undifferenzierten oder nicht ausdifferenzierten embryonalen Zellen ihren Ausgang nehmen*.

Es beweist meines Erachtens nichts, daß sich diese Zellen in den meisten Fällen nicht nachweisen lassen; sie sind eben nicht mehr nachweisbar, einmal weil sie zu Gewächszellen geworden sind, dann aber auch, weil sie oft bereits zur Zeit der onkogenetischen Terminationsperiode eine verhältnismäßig hohe Differenzierung erreicht hatten und deshalb nicht stark von ihrer Umgebung abstechen. Was diese Zellen von fertig differenzierten unterscheidet, ist, daß sie noch nicht alle ihre potentiellen Energien verbraucht, sondern je nach ihrer Entwicklungsstufe in geringerer oder größerer Zahl zu weiterem Wachstum verfügbar haben. Je früher Zellen isoliert und in der Folge in ihrer Differenzierung gehemmt werden, um so mehr heben sie sich von ihrer ausdifferenzierten Umgebung ab. Diese Zellen müssen noch erhebliche Wachstumspotenzen innewohnen; sie werden auf einen geringeren Anstoß hin, und daher auch früher, in geschwulstiges Wachstum geraten als bereits höher entwickelte Zellen. Die Tatsache, daß wir vorwiegend in kindlichen Geschwülsten undifferenzierte oder wenig differenzierte Zellen finden, erklärt sich aus unserer Annahme. Je weiter andererseits die Differenzierung der Zellen zur Zeit der Entwicklungsstörung vorgeschritten ist, desto mehr werden sie den fertig differenzierten Zellen ihrer Umgebung gleichen, desto weniger potentielle Energie wird ihnen zum weiteren Wachstum noch zur Verfügung stehen, desto kräftiger, hartnäckiger, andauernder werden die Reize sein müssen, die in diesen Zellen blastomatöses Wachstum auslösen.

Wir sind so leicht imstande zu erklären, warum die kindlichen Lebercarcinome, aber auch eine Reihe von Lebercarcinomen Erwachsener ohne Cirrhose entstehen können, und warum es des starken, chronischen Reizes der Cirrhose bedarf, um in einer großen Anzahl von Fällen, speziell älterer Individuen, Carcinom zu erzeugen. Kam es doch in diesen letzteren Fällen jahrelang nicht zur Gewächsbildung, weil die nicht ganz ausdifferenzierten, aber doch hochentwickelten Zellen embryonalen Ursprungs nicht die erforderlichen Wachstumskräfte besaßen, um auf geringe Reize mit Wachstum zu reagieren. Die Genese des Lebercarcinoms wird nach dieser Anschauung wesentlich vereinheitlicht; es bestehen nur Grade, aber keine Wesensunterschiede der Mutterböden. Ähnliches dürfte für die Adenome der Leber gelten; auch sie entstehen aus hochentwickelten embryonalen Zellen.

Ja, es eröffnen sich Aussichten für die Gewächsentstehung im allgemeinen, auf die einzugehen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Es sei nur angedeutet, daß durch obige Annahme die Entstehung von Sarkomen vorwiegend in jugendlichem Alter aus wenig differenzierten embryonalen Zellen, oft nach einem einmaligen Reiz, leicht verständlich ist, ebenso die Entstehung der Carcinome mehr im späteren Alter aus höher entwickelten Zellen nach chronischen Reizen.

Für unsere Auffassung kommen wir ohne Anaplasie, ohne Entdifferenzierung und ohne Metaplasie aus; wir vermeiden damit Begriffe, die von jeher zweifelhaft waren und zu unersprießlichen Erörterungen führ-

ten. Das Schema, das *Bersch* für die Entdifferenzierung in Lebercarcinenom aufstellte, behielt im ganzen seine Gültigkeit, nur in umgekehrter prosoplastischer Reihenfolge. Man könnte natürlich einwenden, daß von dem Augenblick an, wo es sich um geschwulstmäßiges Wachstum handelt, die normale Entwicklung aufhöre und daher auch anaplastische Vorgänge denkbar seien. Es wurde auch im vorigen immer und immer wieder betont, daß es sich beim geschwulstigen Wachstum um keine normale Differenzierung handeln könne. Warum aber sollen wir für diese entgleiste Differenzierung Vorgänge verlangen, für die wir nirgends ein Vergleichsobjekt finden, wo wir doch für die prosoplastische Tumorentwicklung in der normalen Organgenese eine Grundlage haben? Gewächsentwicklung wäre somit nicht Umkehrung, sondern Karikierung der normalen Entwicklung.

Es lösen sich aber noch eine Reihe von Fragen, die den primären Leberkrebs betreffen, nach der hier geschilderten Auffassung in einfacher Weise.

Die *Bedeutung der Cirrhose* für das Lebercarcinom wurde bereits erwähnt. *Eggel* fand laut seiner großen statistischen Arbeit in 85,4% der Carcinomfälle Lebercirrhose vor. Das ist nicht erstaunlich, wenn wir bedenken, daß die große Mehrzahl der Entwicklungsfehler wohl nicht bei der ersten Anlage der Leber, wie in unserem Falle, sondern im Laufe der späteren Entwicklung erfolgt, und daß es eben für höher entwickelte, embryonale Zellen starker, chronischer Reize zur Auslösung des Geschwulstwachstums bedarf. Es können aber auch andere chronische Reize, wie Hämosiderosis (*Loehlein, Bersch*), Echinokokkuscysten (*Dibbell*) usw. dasselbe Ergebnis haben. Wir verstehen ferner die Entstehung der Lebercarcinome ohne Cirrhose als Folge leichterer, oft nicht einmal wahrnehmbarer Reize auf wenig differenzierte Zellen. Und schließlich erhellt, warum in sehr vielen Fällen von Cirrhose kein Carcinom auftritt, worauf bereits *Herxheimer* hinwies.

Einer der umstrittensten Punkte war lange Zeit der, ob das Lebercarcinom aus Leberzellen oder aus Gallengängen hervorgehe, bis beide Wege als möglich erkannt wurden. Warum aber reagieren im einen Falle just die Leberzellen, im andern Falle die Gallengänge auf einen Reiz (z. B. Cirrhose) mit blastomatösem Wachstum? Durch die Annahme embryonaler Abkunft wird dies ohne weiteres klar: der Reiz kann Zellen auf dem Wege der Differenzierung zu Gallengängen oder solche auf dem Wege der Differenzierung zu Leberzellen und schließlich auch beide Arten zum Wachstum anregen; im letztern Falle entstehen Gewächse mit leberzell- und gallengangssartigen Formationen (Fälle von *Goldzieher* und *v. Bókay, Loehlein, Bersch*, Kindercarcinome von *Birch-Hirschfeld, Weber* usw.).

Peiper beobachtete in seinem Tumor ein starkes Überwiegen der Leberzellen gegenüber den gallengangssartigen Bildungen und versuchte, diese Erscheinung entsprechend den Versuchen von *Podwyssozki* durch größere Wucherungsfähigkeit der Leberzellen zu erklären; diese Versuche sind aber für verschiedene Tiere verschieden ausgefallen und die Übertragung ihrer Deutung auf den Menschen nicht einwandfrei. Meiner Ansicht nach braucht man sich nur daran zu erinnern, daß überhaupt viel mehr undifferenzierte Zellen die prospektive Bedeutung zu Leber-

zellen haben als zu Gallengangszellen, um zu verstehen, weshalb auch die Zahl der Leberzellcarcinome eine wesentlich größere ist als die der Gallengangscarcinome (Statistik bei *Eggel* und *Saltykow*). Daß die Gallengangscarcinome durchschnittlich in höherem Alter als die Leberzellkrebs auftreten, erklärt sich vielleicht daraus, daß sie von bereits höher differenzierten embryonalen Zellen ausgehen, die wenig potentielle Energie mehr verfügbar haben und meist zum geschwulstmäßigen Wachsen eines lang andauernden Reizes bedürfen.

Die scharfe Teilung der Leberkrebs in hepatocelluläre und cholangiocelluläre nach *Goldzieher* und *v. Bókay* büßt bei unserer Auffassung der Entstehung aller Leberkrebs aus embryonalen Keimen ihre genetische Bedeutung ein; sie ist aber als morphologische Unterscheidung sehr wertvoll.

Multizentrische Entstehung, wie sie *Goldzieher* und *v. Bókay*, *Huguenin* u. a. annahmen, ist mit der hier vertretenen Ansicht ebensogut vereinbar wie unizentrische (*Ribbert*, *Wegelin*, *Winternitz*): wo mehrere Wucherungszentren (nach *Schaper* und *Cohn*) infolge desselben Reizes gleichzeitig in geschwulstartiges Wachstum übergehen, werden sich parallel mehrere Gewächsherde bilden; wenn dagegen nur an einer Stelle aus irgendeinem Grunde sekundäre Differenzierungshemmung und nachheriges Geschwulstwachstum auftritt, so wird die Entstehung eine unizentrische sein. Dabei ist natürlich Metastasierung in das Organ selbst (*Wegelin*, *Ribbert*) sehr wohl möglich.

Auf die große Streitfrage, ob appositionelles Wachstum der umgebenden Leber und sog. *Übergangsbilder* nach *Siegenbeek van Heukelom* und seinen Anhängern vorkommen, oder ob das Wachstum „nur aus sich heraus“ erfolgt (nach der Ansicht, die vor allem *Ribbert* und *Heussi*, dann auch *Herxheimer*, *Winternitz* u. a. verfochten), will ich nicht näher eingehen, da sie unser Thema nicht unmittelbar berührt. Es sei nur gesagt, daß entsprechend unserer Ansicht die Annahme von Übergangsbildern, die ja wohl noch nie strikte bewiesen werden konnten, unnötig ist. In dem hier beschriebenen Falle ist appositionelles Wachstum natürlich a priori ausgeschlossen.

Noch ein Wort zu den Beziehungen von *Capillarnetz* und *Stroma*. *Wegelin* hat für das „Adenocarcinom“ hervorgehoben, daß die Leberzellen innerhalb der Krebsknoten nur durch Capillaren und nie durch bindegewebiges Stroma getrennt würden, während letzteres beim alveolären Leberkrebs eine maßgebende Rolle spielt. *Yamagiwa* bestätigte diesen Befund für seine „parenchymatösen Lebercarcinome“; mit zunehmender Anaplasie bleibe immer die Unversehrtheit des Verhältnisses zwischen Leberzelle und Capillarstroma erhalten. *Goldzieher* und *v. Bókay* haben diese Beziehungen auch beobachtet, anerkennen sie aber nicht als gesetzmäßig, da in vielen Fällen doch auch mehr oder weniger feine bindegewebige Septen zwischen den Leberzellen beobachtet wurden. In meinem Falle konnte auch mit den feinen Methoden der Bindegewebefärbungen nach *Mallory* und nach *Maresch* kein Bindegewebe zwischen den leberzellartigen Tumorzellen nachgewiesen werden: ihre Begrenzung bestand ledig-

lich im Capillaren. Ich möchte auch hier nochmals auf die Entwicklungs geschichte hinweisen.

Nach *Lewis* gehen von den Endothelzellen feine Protoplasmafortsätze aus, die sich im Laufe der ersten Fetalmonate in Bindegewebefasern umbilden. Diese sind jedoch nach *Maresch* noch spärlich und erst bei Neugeborenen reichlicher entwickelt. Das Vorkommen oder Fehlen von Bindegewebe zwischen den Gewächs zellen wird also auch hier von der Zeit der Differenzierungshemmung embryonaler Zellen bzw. von der onkogenetischen Terminationsperiode abhängig sein. Die Beobachtung *Yamagivwas* trifft also, bei der entsprechenden Umkehrung, auch ohne Annahme von Anaplasie zu.

Der *Verlauf* der Gewächse wird der Differenzierungshöhe der embryonalen Zellen entsprechen. Neubildungen aus frühembryonalen Zellen mit viel potentieller Energie verlaufen demnach eher rasch. *Philipp* hat darauf aufmerksam gemacht, daß Carcinome bei Kindern viel rascher vor wärtsschreiten als bei Erwachsenen. Da ich annehme, daß die Kinder carcinome meist schon auf einen geringen Reiz hin aus Zellen mit vielen Wachstumspotenzen entstehen, erklärt sich mir daraus auch ihr unge stümes Fortschreiten.

Zur Frage der *Erblichkeit* möchte ich eine Beobachtung *Hedingers* anführen, der kurz hintereinander bei der Autopsie zweier Schwestern von 71 und 77 Jahren primären Leberkrebs fand neben andern gutartigen Tumoren in beiden Fällen. Die Ansicht *Hedingers*, daß dieser Befund eher gegen einen Zufall und für familiäre Organdisposition spreche, muß einleuchten; sie wäre vielleicht auf den ersten Blick geeignet, die Theorie *Borsts* von der primären Abnormalität embryonaler Keime zu stützen. Wir wissen aber bis heute noch gar nicht, welche Faktoren vererbt werden. Vielleicht ist es nicht die Disposition zum Carcinom, sondern vielmehr die Disposition zu gewissen Hamartien und anderen Entwicklungsabweichungen. Darauf würde gerade bei der Beobachtung *Hedingers* der Nebenbefund einer Reihe gutartiger Neubildungen in beiden Fällen deuten. Mit dieser Art der Vererbung ließe sich unsere Auffassung von der Entstehung der Carcinome aus embryonalen Keimen gut vereinbaren. Es sei nochmals betont, daß wir mit *Robert Meyer* nicht einsehen können, warum sich aus primär abnormen Keimen (*Borst*) im einen Fall Geschwülste entwickeln, während sie sich im anderen Falle normal differenzieren.

Durch die hier angestellten Betrachtungen wollte ich zeigen, daß alle Lebercarcinome bei Kindern embryonalen Ursprungs sind, daß man aber durch Analogieschlüsse und genaue entwicklungsgeschichtliche Vergleiche dazu gelangen kann, dieselbe Entstehung auch für die Lebercarcinome Erwachsener anzunehmen. Zahlreiche bisher viel erörterte Fragen würden hierdurch vereinfacht. Durch die Beobachtung ähnlicher Fälle kann die Kenntnis der formalen Entstehungsweise des Carcinoms im allgemeinen erweitert werden; wir rücken so vielleicht auch der kausalen Entstehungsweise näher. Sache künftiger Untersuchungen, besonders an Kindercarcinomen, muß es sein, die vorliegenden Befunde zu bestätigen und zu vervollkommen.

Literaturverzeichnis.

Acland und Dudgeon, Lancet 2, 1310. 1902. — *Albrecht, Eugen*, Über Hamartome. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1904, Heft 1, S. 153. — *Albrecht, Eugen*,

Entwicklungsmechanische Fragen der Geschwulstlehre. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1904, Heft 2, S. 89. — *Albrecht, Eugen*, Die Grundprobleme der Geschwulstlehre. Frankfurt. Zeitschr. f. Path. 1907, Heft 2, S. 221 und Heft 3/4, S. 377. — *Beneke, R.*, Die Entstehung der kongenitalen Atresie der großen Gallenwege nebst Bemerkungen über den Begriff der Abschnürung. Universitätsprogramm Marburg 1907; zitiert bei *Rob. Meyer*. — *Bersch, E.*, Über primäre epitheliale Lebergeschwülste, mit besonderer Berücksichtigung der Lebercarcinome und ihrer Metastasenbildungen im Knochensystem. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **251**, 297. 1924. — *Birch-Hirschfeld*, Bösartige Neubildungen in der Leber. Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten. Bd. IV, S. 828. 1880. — *Bishop-Harman*, A liver showing curious hour-glass construction of the left lobe. Journ. of Anat. and Physiol. **33**, 17. 1899; zitiert von *Ruge*. — *Borst, Max*, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — *Borst, Max*, Allgemeine Pathologie der Geschwülste. Leipzig: Hirzel 1924. — *Boettcher, A.*, Seltene angeborene Form-anomalie der Leber. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. klin. Mediz. **34**, 103. 1865; zitiert bei *Ruge*. — *Böttner, O.*, Das sezernierende Epitheliom (die sog. Mischgeschwulst) der Mundspeicheldrüsen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**, Heft 3. 1921. — *Bridel, Ph.*, A propos d'un cas de cancer du foie chez un enfant de six mois. Thèse, Lausanne 1925. — *Burlet, H. M. de*, Die äußereren Formverhältnisse der Leber beim menschlichen Embryo. Morphol. Jahrb. **42**, 1. 1910. — *Burlet, H. M. de*, Zwei Fälle von abnormer Spaltbildung an der menschlichen Leber. Morphol. Jahrb. **42**, 477. 1910. — *Castle*, Primary carcinoma of the liver in childhood. Surg. Gynecol. a. obstetr. **18**. 1914. — *Dibbelt, W.*, Über Hyperplasie, Adenom und Primärkrebs der Leber. Inaug.-Diss. Greifswald 1903. — *Eggel, H.*, Über das primäre Carcinom der Leber. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **30**, 506. 1901. — *Engelhardt, A.*, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 631. — *Engelhardt, A.*, Über das multiple und solitäre Adenom der Leber. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **60**, 607. 1898. — *Fischer, Bernh.*, Über Gallengangscarcinome, sowie über Adenome und primäre Krebs der Leberzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**, 544. 1903. — *Goldzieher* und *v. Bókay*, Der primäre Leberkrebs. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**, 75. 1911. — *Growitz*, Über Leberadenome und -carcinome. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Heft 36 Vereinsbeilage, S. 286. — *Hedinger, Ernst*, Primärer Leberkrebs bei zwei Schwestern. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **26**, Nr. 15, S. 385. — *Henke*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 28; Referat d. med. Sekt. d. schles. Ges. f. vaterl. Kultur zu Breslau. — *Herzheimer, G.*, Über das primäre Lebercarcinom. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1906, S. 724. — *Herzog, G.*, Demonstration eines primären Leberkrebses mit Metastasen bei einem 13 jähr. Knaben. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 34, S. 950. — *van Heukelom, Siegenbeek*, Das Adenocarcinom der Leber mit Cirrhose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **16**. 1894. — *Heussi, P.*, Über das Wachstum des Adenocarcinoms der Leber. Inaug.-Diss. Zürich 1898. — *Hippel, B.*, Zur Kenntnis der Mischgeschwülste der Leber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **201**, 326. 1910. — *Honda*, zitiert bei *Yamagiwa*. — *Huguenin, B.*, Über multiple, primäre Carcinome der adenomatösen Leber. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **22**, Heft 6, S. 241. 1911. — *Idzumi, G.*, Über einen Fall von primärem Lebercarcinom im Säuglingsalter. Arch. f. klin. Chir. **100**, 1181. 1913. — *Kottmann*, Korrespondenzbl. d. Schweiz. Ärzte 1873, Nr. 21, S. 469. — *Lewis, F. T.*, Entwicklung der Leber und des Pankreas in Keibel-Malls Handbuch der Entwicklungsgeschichte. Bd. II, S. 391. Leipzig 1911. — *Löhlein, W.*, Drei Fälle von primärem Lebercarcinom. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **42**, 531. 1907. — *Maresch, B.*, Über Gitterfasern der Leber. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**, 641. 1905. —

Mathias, E., Ein Beitrag zu der im Zusammenhang mit Phylogenie und fetaler Persistenz auftretenden Tumorentwicklung. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **30**, 470. 1920. — *Mathias, E.*, Die Abgrenzung einer neuen Gruppe von Geschwülsten. *Berl. klin. Wochenschr.* 1920, S. 444. — *Mathias, E.*, Zur Lehre von den Progonoblastomen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **236**, 424. 1922. — *Mattiolo*, *Gazetta degli ospedali* 1905; ref. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **4**, 518. 1906. — *Merkel, H.*, Die Geschwülste des Kindesalters. *Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters von Brüning und Schwalbe* S. 417. — *Meyenburg, H. v.*, Über die Cystenleber. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **64**, 477. 1918. — *Meyer, Robert*, Über embryonale Gewebsanomalien und ihre pathologische Bedeutung im allgemeinen und solche des männlichen Geschlechtsapparates im besondern. *Lubarsch-Ostertag*, *Ergebn. d. allg. Pathologie Jahrg. 15*, 1, 430. 1911. — *Mieremet, C. W. G.*, Das primäre Lebercarcinom beim Säuglinge. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **17**, 268. 1920. — *Milne*, *Journ. of pathol. a. bacteriol.* **13**, 348. 1903. — *Mirolobow, V.*, Über das parenchymatöse Lebercarcinom. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **209**, 367. 1912. — *Miura* und *Utrumi*, Über einen Fall von primärem kongenitalem Lebercarcinom im Säuglingsalter. *Verhandl. d. III. japanischen Ärztekongresses*; zitiert von *Idzumi*. — *Naegeli, Th.*, Bindegewebsseptum in der Leber eines Erwachsenen, der Rest einer Lappenspalte. *Morphol. Jahrb.* **45**, 193. 1912. — *Nakamura*, Über einen Fall von primärem Lebercarcinom im Kindesalter. *Gann (Krebs)*, Tokyo **5**, Heft 1; zitiert bei *Yamagawa*. — *Parson, F. G.*, A liver in which there were two right and two left lobes. *Journ. of anat. a. physiol.* **38**, 23. 1904; zitiert von *Ruge*. — *Peiper, A.*, Malignes embryonales Leberadenom im ersten Lebensjahre. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **75**, 690. 1912. — *Petrone, G. A.*, Primäres Adenocarcinom der Leber bei einem Säugling von 4 Monaten. *La Pediatria* 1907; ref. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **67**, 1908. — *Philipp, P. W.*, Über Krebsbildungen im Kindesalter. *Inaug.-Diss. München* 1907. — *Philipp, P. W.*, Zwei interessante Fälle von bösartigen Neubildungen bei kleinen Kindern. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **68**, 353. 1908. — *Plaut, Max*, Über einen Fall von primärem Lebercarcinom im Kindesalter. *Arch. f. Kinderheilk.* **43**, 250. 1906. — *Pye-Smith*, *Lancet* **1**, 405. 1880. — *Ribbert, H.*, Das Carcinom des Menschen. *Bonn* 1912, S. 414. — *Ribbert, H.*, *Geschwulstlehre*. *Bonn* 1914. — *Rosenbusch, Hans*, Das Carcinom des Nasenrachenraums im frühen Kindesalter. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **31**, 507. 1925. — *Ruge, Georg*, Die äußeren Formverhältnisse der Leber bei den Primaten. VI. Die Leber des Menschen. *Morphol. Jahrb.* **37**, 397. und 614. 1907 (1. Fortsetzung). — *Ruge, Georg*, Die Leber des Menschen (2. Fortsetzung). *Morphol. Jahrb.* **42**, 361. 1910. — *Ruge, Georg*, Abweichungen am linken Lappen der menschlichen Leber. *Morphol. Jahrb.* **45**, 409. 1913. — *Ruge, Georg*, Leber mit abgespaltenem rechten Seitenlappen. *Morphol. Jahrb.* **46**, 293. 1913. — *Ruge, Georg*, Präparierübungen. *Leipzig: Engelmann*, 5. Aufl. 1921, herausgegeben von *Felix*. — *Saltykow*, Über den Krebs der großen Gallengänge und die primären bösartigen Geschwülste der Leber. *Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte* 1914, S. 385, 421, 462. — *Schaper* und *Cohn*, Über zellproliferatorische Wachstumszentren und deren Beziehungen zur Regeneration und Geschwulstbildung. *Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* **19**, Heft 3, S. 348. 1905. — *Schlesinger, E.*, Zur Kasuistik des Lebercarcinoms im Kindesalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **55**, 300. 1902. — *Schruppe, H.*, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre der Harnwege und ihrer drüsigen Anhänge. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **138**, 117. 1894. — *Schwalbe, E.*, Über die Genese der Geschwülste, beurteilt nach den Erfahrungen der Mißbildungslehre. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **196**, 330. 1909. — *Smith-Burt*, *Dtsch. med.*

Presse **8**, 96. 1904. — *Steffen*, Die malignen Geschwülste im Kindesalter. Stuttgart 1905. — *Sternberg, C.*, Der heutige Stand von der Lehre von den Geschwülsten. Wien: Julius Springer 1924. — *Trenkel, A.*, Zur Pathogenese der Leberadenome. Inaug.-Diss. Zürich 1925. — *Weber, W.*, Ein Fall von primärem Leberkrebs im ersten Lebensjahr. Inaug.-Diss. Kiel 1900. — *Wegelin, K.*, Über das Adenocarcinom und Adenom der Leber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**, 95. 1905. — *Wilms*, Die Mischgeschwülste. Berlin-Leipzig 1899—1902. — *Winteritz, M. C.*, Primäres Lebercarcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**, 239. 1912. — *Wulff*, Der primäre Leberkrebs. Inaug.-Diss. Tübingen 1876. — *Yamagiwa, K.*, Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Lebercarcinoms. Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**, 437. 1911. — *Yamagiwa, K.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **212**, 190. 1913.
