

# Über primäre epitheliale blutbildende Lebergewächse bei Schaf und Rind.

(Adenoma und Adenocarcinoma hepatocellulare haematoplasticum.)  
Zugleich ein Beitrag zur Blutbildung.

Von

Dr. H. S. Frenkel,

Leiter der Veterinärabteilung des Zentrallaboratoriums für Volksgesundheit in Utrecht.

Mit 27 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. März 1929.)

Im Juni 1924 brachte Dr. A. Clarenburg eine Leber mit Tumor zur Untersuchung in die veterinäre Abteilung des Zentrallaboratoriums für Volksgesundheit, welche er bei der Beschau eines Schafes gefunden hatte. Zuerst schien es kein besonders ungewöhnlicher Fall zu sein, und ich äußerte die Vermutung, daß der Tumor ein einfaches Adenom oder Adenocarcinom sei. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte zunächst die Annahme; indessen bemerkte ich einige Besonderheiten, die mich in hohem Maße interessierten. Es kamen nämlich vielfach kleine Zellgruppen vor, die durch ihre dunklere Kernfärbung sich von den großen Gewächszellen unterschieden. Außerdem überraschte mich das Vorkommen von Riesenzellen, die mich an die Megakaryocyten aus dem Knochenmark erinnerten.

Anfangs war ich geneigt, diese Zellgruppen für kleine Entzündungs herde zu halten; bei näherer Betrachtung aber ergab sich, daß die Zellen, aus denen diese Gruppen bestanden, von so heterogener Be schaffenheit waren, daß ich den Gedanken an einen Entzündungsherd bald fahren ließ. Hierin bestärkte mich die Tatsache, daß sich im um gebenden, vollkommen normalen Lebergewebe kein einziger der oben genannten Herde befand. Es mußte sich also um eine Eigenart des Tumors handeln. Sehr bald dachte ich an eine etwaige Blutbildung in der Ge schwulst und glaubte dafür einen Anknüpfungspunkt in der Funktion der embryonalen Leber zu haben, nämlich in der Hämopoese.

Die weitere Untersuchung bestätigte diese Annahme.

Ich beabsichtigte die Untersuchung, wenn möglich, auf mehrere Fälle auszudehnen, da ich glaubte, daß sich aus dieser Untersuchung eine tiefere Kenntnis der Genese von primären epithelialen Lebergewächsen ergeben würde, und daß meine Befunde an analogen Fällen bei anderen Tieren oder dem Menschen geprüft werden könnten. Außer-

dem glaubte ich aus der Lokalisation der Blutbildung in bezug auf epitheliale Gewebe einen Vorwurf zu haben, der einen Beitrag zur Kenntnis der Hämopoese im allgemeinen, wie sie sich in der Säugetierleber abspielt, liefern würde. Hierdurch entstand Aussicht, möglicherweise durch Vergleich mit der Blutbildung in der embryonalen Säugetierleber meinen Standpunkt in der neuerdings wieder aufgeworfenen Frage festzulegen: Stammen die blutbildenden Zellen in der embryonalen Leber von den Leberepithelien ab oder nicht?

Schließlich sah ich in der Hämopoese dieser Gewächse ein starkes Argument für den embryonalen Ursprung derartiger primärer Lebertumore.

Seit der Untersuchung dieses ersten Lebertumors vom Schaf kamen noch fünf andere dieser Geschwülste in meinen Besitz, die alle genügende Unterschiede aufwiesen, um eine absonderliche Beschreibung eines jeden einzelnen Falles zu rechtfertigen.

Wir leben jetzt in der Zeit der experimentellen Krebsuntersuchung; und man kann sich fragen: Kann man einer rein morphologischen Studie noch genügende Bedeutung zuschreiben. Ich glaube diese Frage bejahend beantworten zu müssen, denn jeder neue Beitrag zu unserer Kenntnis vom Bau der Geschwülste kann unsere Einsicht in ihre Biologie vertiefen.

#### **Makro- und mikroskopische Beschreibung von 6 beim Schaf gefundenen Fällen von primären, epithelialen Lebergewächsen.**

##### **1. Fall. Gewächs eines 1 $\frac{1}{2}$ -jährigen Schafes.**

###### *Makroskopische Untersuchung.*

Gewächs eines 1 $\frac{1}{2}$  Jahre alten Schafes. Sitz im rechten Leberlappen; sehr höckerige Oberfläche. Die stark gespannte Glissonsche Kapsel läuft darüber hin. Das Gewächs ziemlich unregelmäßig geformt; seine größte Länge 10,5 cm. Bunt gefärbt, grauweiße höckerige Teile wechseln mit grauroten; an einigen Stellen sehr blutreich.

Das Gewächs nimmt hauptsächlich den untersten Teil des Leberlappens ein und ersetzt dessen sonst freien scharfen Rand. Von außen scheint das Gewächs allmählich in das umringende Lebergewebe überzugehen. Auf dem Durchschnitt ist dagegen eine scharfe Grenze gegen das normale Lebergewebe in Form einer dünnen, das ganze Gewächs umgebenden, gleichsam Fortsetzung der Glisson'schen Kapsel bildenden Bindegewebekapsel. Schnittfläche braunrot und graurot bis grauweiß gefärbt, an einigen Stellen etwas an embryonales Lebergewebe erinnernd, von undeutlicher Zeichnung, nur an einzelnen Stellen durch wechselnden Blutgehalt leicht marmoriert. Die Schnittfläche im Gegensatz zur Oberfläche wenig höckerig. Einige Teile enthalten kleine Hämatome.

Konsistenz weicher als normal, an einigen Stellen etwas markartig. — Lebergewebe o. B. Keine Spur von Cirrhose. Metastasen weder in Leber noch sonstwo im Körper gefunden.

###### *Histologische Untersuchung.*

Das Gewächs besteht aus schmalen, in ein dichtes Gerüstnetzwerk eingelagerten Epithelsträngen, deren Zellen verschiedene Größe und Färbbarkeit zeigen,

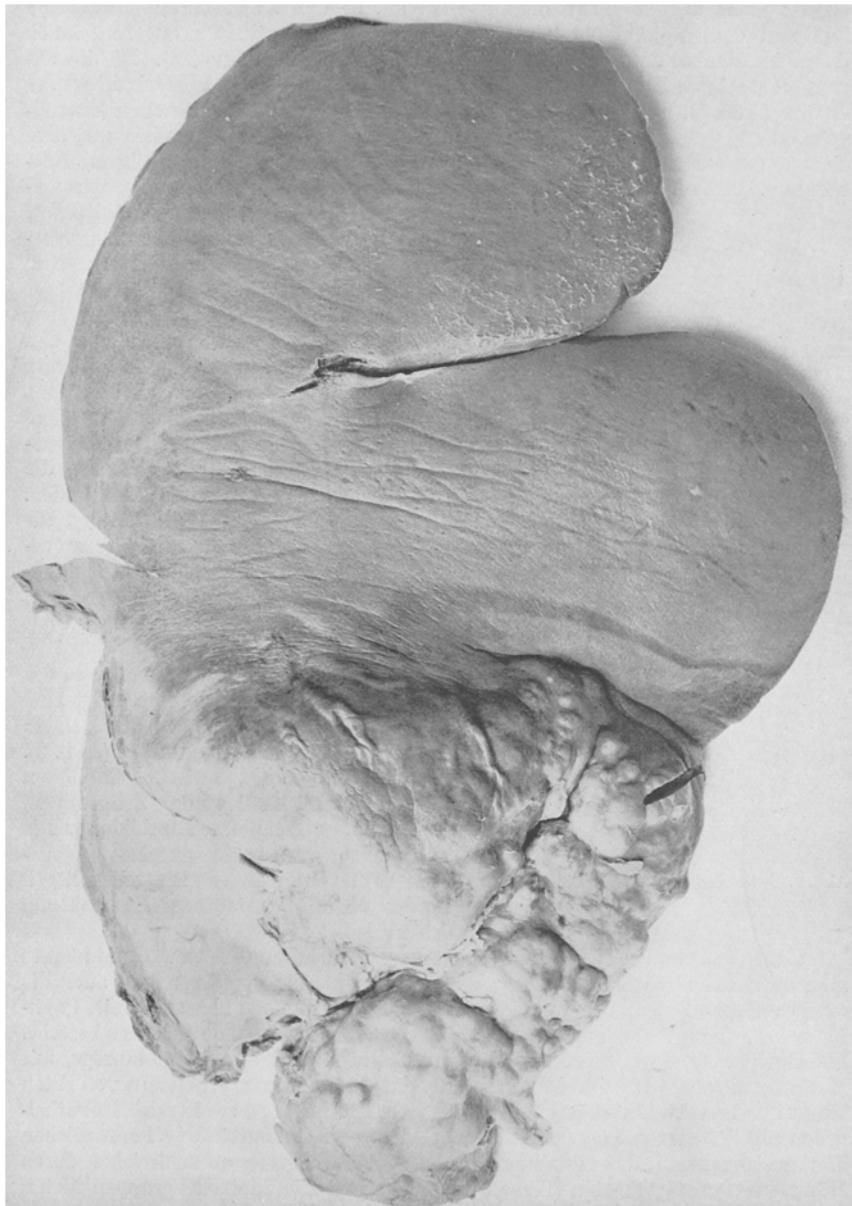


Abb. 1. Primäres blutbildendes Adenocarcinom des rechten Leberlappens beim Schaf.

während die Kerne meist gleich groß, rund bis eiförmig und bläschenförmig sind. Oft sind die Stränge mit platten Endothelzellen bekleidet, jedoch liegt das Gerüst nicht überall genau dem Epithel an, so daß Zwischenräume zwischen ihm und dem Epithel entstehen. Die Epithelzellen enthalten augenscheinlich durch in Alkohol aufgelöstes Fett bedingte Hohlräume (Vakuolen). Die im allgemeinen soliden Epithelstränge bilden ein stark verzweigtes anastomosierendes Gefüge (Abb. 1). Man sieht auch einige Capillaren von der Weite einer Zentralvene. Hier stoßen wir auf ein Bild, das im Bau beinahe vollkommen mit dem einer embryonalen Leber übereinstimmt, besonders mit dem aus früheren Entwicklungsstufen (Schafembryo 4–6 mm). Ferner sieht man einzelne protoplasma-reiche Riesenzellen, dunkelgefärbten Kern und einige nur noch dunkler gefärbte Kernkörperchen. Diese Zellen besitzen häufig große Protoplasmaausläufer; die Kerne sind einfach, stark gelappt oder mehrfach.

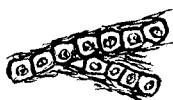


Abb. 1a. Einfach verzweigtes Zellbälkchen des Gewächses.

Unmittelbar angrenzend an das soeben Beschriebene sieht man einen anderen Bau. War die Kernfärbung in den oben beschriebenen schmalen Strängen stärker, so tritt hier die Protoplasmafärbung mehr hervor. Die Zwischenräume zwischen den Epithelsträngen sind breiter und durch ein feinmaschiges, faseriges Netzwerk ausgefüllt, welches eine mit Eosin stark gefärbte feinkörnige Masse enthält. Den Epithelzellen liegen Zellen mit langgestrecktem Kern dicht an, die untereinander anastomosieren und so ein Syncytium von Ausläufern bilden. Oft liegt in einem Abstand eine faserige Hülle um den Epithelstrang, die wahrscheinlich durch Schrumpfung des Geschwulstgewebes beim Fixieren entstanden ist.

Auch hier sind die Epithelstränge massiv; sie sind 3–4 Zellen breit, während die ersten nur 1–2 Zellen breit sind.

Ein eigenartiges Bild, das auch in der embryonalen Leber vorkommt, zeigt eine sinusähnliche Einbuchtung in den Balken, in die sich das Stroma ausstülpt (Abb. 2). Lymphzottenähnliche, zwischen Capillaren und Leberzellen liegende Zellgruppen, deuten auf extracapilläre Blutbildung. Die Leberzellen werden da gleichsam eingedrückt. Die Gruppen von Blutzellen liegen in der oben beschriebenen Einbuchtung des Trabekels.

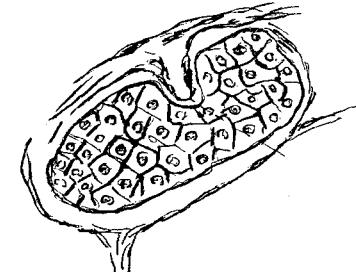


Abb. 2. Zellbälkchen mit Nische, in die sich das Capillarstroma ausgestülpt hat.

Zur Erklärung der in diesem Teile stärkeren Wucherung des Gewächses könnte man an Druckverhältnisse denken, um so mehr, als die Capillaren und auch die extracapillären Zwischenräume hier breiter sind; es kommen hier sehr weite Capillaren vor, deren Wand nur aus einer einzigen Schicht von Endothelzellen besteht. Manchmal werden die Zwischenräume der Epithelstränge durch eine körnige, mit Eosin rot färbbare Masse sehr verbreitert, die scheinbar aus Trümmern von roten Blutzellen besteht. In diesen Teilen sind viele Epithelzellen sowie auch Endothelzellen mit schwarzen Pigmentkörnern beladen. — Die Blutbildung kann solchen Umfang annehmen, daß sie schon bei kleiner Vergrößerung an zahlreichen durch Hämalaua dunkelgefärbten Kernen erkennbar ist. Die Blutzellengruppen bieten häufig einen voneinander verschiedenen Anblick, so daß man zu der Überzeugung kommt, verschiedene Entwicklungsstufen derselben Veränderung vor sich zu haben.

Nirgends ist auch nur der geringste Verband zwischen den blutbildenden Zellen und den Gewächsepithelen zu finden. Man sieht Gruppen extracapillär gelegener Zellen, die einen ziemlich großen, mehr oder weniger durchsichtigen Kern haben, oder Zellgruppen mit kleinen dunkelgefärbten Kernen und wenig oder jedenfalls undeutlich sichtbarem Protoplasma. Auch sieht man häufig in einer Gruppe verschiedene Zelltypen vereinigt, nämlich: große, proplasma-reiche Zellen mit deutlich bläschenförmigem Kern (eosinophiles Protoplasma) oder lymphocytenähnliche Formen, schließlich auch kernhaltige und kernlose rote Blutzellen. — Außer dem mehr oder weniger ausgesprochenem organoiden Wachstum, so wie wir es oben beschrieben, sieht man häufig Felder, wo von einer Neigung zur Organbildung nicht die Rede sein kann. Die Epithelzellen bilden ein gleichmäßiges Feld, in das Capillaren einige Zeichnung hineinbringen. An diesen Stellen fehlt die Blutbildung. Das Vorhandensein von Riesenzellen deutet darauf hin, daß sich hier einmal Blut gebildet hat.

Die Riesenzellen kommen scheinbar da am meisten vor, wo der Gewächszerfall am stärksten ist. Ihre Funktion ist wahrscheinlich phagocytär. Im Leib einer Riesenzelle mit großem gelappten Kern sieht man mehrere pyknotische Kerne. Solche Zellen findet man bei genauem Suchen mehr. Es ist freilich oft schwierig festzustellen, ob wirklich alle Zellrestchen im Zelleib oder nur auf ihm liegen.

Die Tatsache jedoch, daß man um die Kernreste häufig Vakuolen findet, spricht dafür, daß sie aufgenommen sind, ebenso wie das Vorhandensein eines durch Hämalaun schwach blau gefärbten Fleckchens im Protoplasma. Es kommen auch Riesenzellen vor, die eine große Anzahl roter Blutzellen in ihr Protoplasma aufgenommen haben. Die Megakaryocyten haben hier offensichtlich die Funktion von Makrophagen, eine Funktion, die man auch den Megakaryocyten des Knochenmarkes zuschreibt. Merkwürdig ist noch, daß in den pigmenthaltigen Teilen viele Riesenzellen vorkommen und dabei doch ganz frei von Pigment bleiben. Man kann daher geneigt sein, für die Megakaryocyten eine elektive Phagocytose anzunehmen.

Die Epithelen sind mitunter ausgesprochen perivascular um weite, etwas dickwandige Gefäße angeordnet (Abb. 3), wobei die normale strahlige Anordnung der Leberzellbalken nachgeahmt wird. Die Balken sind meistens 4 und mehr Zellen breit. — Mitosen wurden im ganzen Gewächs nur wenig gefunden.

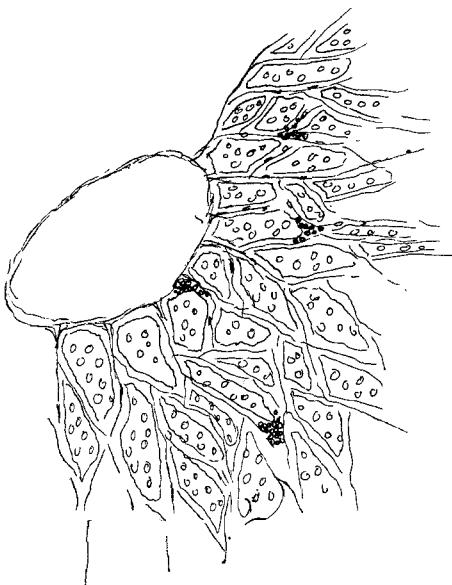


Abb. 3. Perivasculäres, trabeculäres Wachstum.

#### Zusammenfassung.

Das Gewächs zeigt vorwiegend drüsigen Bau; im allgemeinen findet man organoide Formen, die aus Epithel und einem capillären Gerüst

aufgebaut sind. Breite und Zellenreichtum der Balken ist verschieden. Das capilläre Stroma bildet ein Netzwerk, in dessen Maschen die anastomosierenden Epithelbalken liegen. In ihren Zellen findet man sehr spärlich Karyokinesen. Die Epithelstränge sind meistens mit spülformigen Endothelzellen bekleidet.

Zwischen den Capillaren und dem Epithelgewebe kommen kleine Zellgruppen vor, deren Kern sich mit Hämalaun sehr dunkel färbt, und die sehr wenig Protoplasma besitzen. Daneben gibt es Zellen, mit durchsichtigerem Kern und mehr Protoplasma. Zuweilen sind beide Zellformen in ein und derselben Gruppe vereinigt. Auch findet man häufig rote Blutzellen mit Kern und plasmazellähnliche Gebilde, ebenso Zellen mit stark eosinophilem Protoplasma und einem durchscheinenden, bläschenförmigen runden oder ovalen Kern (außerdem allerlei Übergangsformen dieses Zelltypes bis zum polymorphkernigen, eosinophilen Leukocyten [siehe Fall 2]).

Riesenzellen in allerlei Größen und Entwicklungsstadien sowie in verschiedenen Degenerationsstadien sind vielfach anzutreffen, sie besitzen offenbar die Fähigkeit, kleine Zellen in sich aufzunehmen. Man findet nämlich in ihnen rote Blutzellen und in Vakuolen gelegene Kerne. Wahrscheinlich verschwinden die Riesenzellen an Ort und Stelle, da man sie in allen Stadien von Nekrobiose antrifft: nämlich in Verdichtung des Chromatins, Pyknose, Karyorrhexis und Karyolysis.

Im gewächsfreien Teile der Leber wurde keine Blutbildung gefunden.  
*Diagnose: Adenoma hepatocellulare haematoplasticum.*

## 2. Fall.

### *Makroskopische Untersuchung.*

Die Geschwulst liegt im rechten Leberlappen und erstreckt sich über dessen gesamten distalen Teil. Oberfläche sehr höckerig und unregelmäßig und an beiden Leberflächen sichtbar. Die Höcker hanfkorn- bis kastaniengroß; die größten im Zentrum gelegen. Konsistenz etwas härter als normal. Die das Gewächs umgebende Kapsel ungleichmäßig dick; außerlich die Farbe des Gewächses im ganzen grauweiß mit schwach rötlichem Schimmer. An der Peripherie, wo die Neubildung mit kleinen Höckern in das Lebergewebe eindringt, werden diese Höcker durch kleine Streifen von Lebergewebe geschieden. — Viscerale Fläche der Geschwulst zu beiden Seiten der frei darüber verlaufenden Gallenblase, größtenteils rechts von der Blase sich erstreckend. Kapsel an einzelnen Stellen sehr blutgefäßreich. Maße:  $12 \times 9 \times 8$  cm. Auf der Schnittfläche große, nach der Mitte zu verlaufende, die Fläche in mehrere große und kleine Felder teilende Bindegewebszüge. Im zentralen Teile das Gewächs nekrotisch, Schnittfläche im ganzen graugelb bis schwach rot gefärbt, an Pankreasgewebe erinnernd. — Portale Lymphknoten mit einzelnen, scharf umschriebenen Metastasen. Intrahepatische Metastasen fehlen, ebenso cirrhotische oder parasitäre Veränderungen.

### *Mikroskopische Untersuchung.*

Starke Übereinstimmung mit Fall 1, nur ausgesprochen röhrenförmige Anordnung. Die Tubuli zuweilen so weit, daß sie geradezu cystisch erscheinen (Abb. 4).

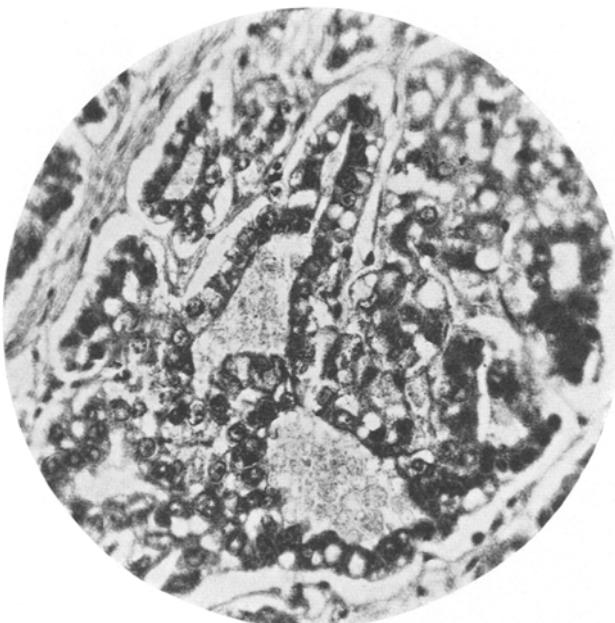


Abb. 4. Mikrophoto. Vergr. 300 mal. Schlauchbildungen (Lebergewächs Schaf).

Mitunter sieht es so aus, als ob diese Röhren aus geschlossenen Epithelsträngen entstünden, indem diese zentral hohl werden (Abb. 5). Die Epithelien stark fett-haltig (Abb. 4).

Stroma mitunter sehr breit und dünn; in seiner Mitte eine Capillare als feiner, beinahe einfach liniert Strang. Bei starker Vergrößerung scheint die Verbreiterung des Stromas auf einer Degeneration der Epithelzellen zu beruhen. Auch mikroskopisch tritt die Verteilung in Höcker verschiedener Größe deutlich hervor.

Die Blutbildung ist hier sehr deutlich. Eigentümlich ist, daß sie in manchen Knötchen völlig fehlt, während sie doch in unmittelbar darangrenzenden, die häufig nur durch einen kleinen Bindegewebsstreifen voneinander getrennt sind, vorhanden ist.

In einem anderen Teile des Gewächses sind die Wucherungserscheinungen stärker, stellenweise zottig. Vakuoläre Degeneration hier etwas schwächer, so daß das Stroma ein wenig schmäler erscheint. Blutbildung in diesen scheinbar stärker wuchernden Teilen nicht feststellbar.

Andere Knoten bestehen aus gleichmäßig wucherndem Epithel und Stroma ohne organoiden Bau (Carcinoma medullare). Man sieht hier ein perivasculäres Wachstum, das dem des Perithelioms ähnelt (Abb. 6).

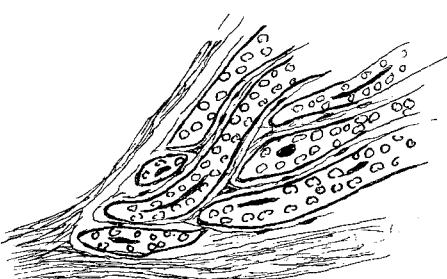


Abb. 5. Beginn der Lumenbildung in Epithelsträngen.

Diese Wachstumsform stimmt mit der im 1. Falle beschriebenen überein, nur mit dem Unterschiede, daß von einem Wachstum in Form perivasculärer Balken nichts zu sehen ist (Abb. 3). Auch deuten die zahlreichen Kernteilungsfiguren auf schnelleres Wachstum.

In dieser markigen Wachstumszone nirgends Blutbildung, was wohl so zu erklären ist, daß die Geschwulst zu anaplastisch ist, um die Funktion embryonalen Lebergewebes ausüben zu können und daß alle Wachstumsenergie zur schnelleren Ausbreitung des Epithels verbraucht wird.

Bei den Epithelzellen fällt eine langgestreckte Form auf; auch sind die Abmessungen kleiner als in den organoiden Teilen.

An der Peripherie dieser medullären Läppchen häufig Streifen schlauchförmigen Baues. Hier und da Teile, in denen tubulöses Gewebe gleichsam zwischen 2 Lappen aus medullärem Gewebe eingeklemmt ist.

Es ist wichtig, diese einander begrenzenden Teile miteinander zu vergleichen, um zu sehen, ob hier die eine Form in die andere übergeht oder ob die eine durch die andere verdrängt wird. Geht man dabei von der Voraussetzung aus: gutartiges Wachstum kann wohl in bösartiges übergehen, aber nicht umgekehrt, so kann man in einer Geschwulst, wo diese beiden Wachstumsarten nebeneinander vorkommen, das gutartige wohl als das ältere ansehen. Beobachtet man außerdem noch in den



Abb. 6. Perivasculäres, medulläres Wachstum mit vielen Kernteilungsfiguren.

schlauchförmigen Teilen Blutbildung — was meiner Meinung nach auf eine gleichmäßige Entwicklung hinweist —, dann kann man annehmen: diese Teile sind meistens die ältesten; sie werden durch die medullären verdrängt. Einen Übergang von tubulärem in medulläres Gewebe sieht man nicht. Bei kleiner Vergrößerung erblickt man einen scheinbaren Übergang: es besteht aber tatsächlich eine scharfe Scheidung zwischen beiden Teilen. Das expansive Wachstum des medullären Knotens drückt das angrenzende tubulöse Knötchen ein, so daß die Lumina in der Längsrichtung gestreckt werden (Abb. 7). Die Schlauchachse verläuft senkrecht zur Wachstumsrichtung des Medullarteiles. Meist werden die unmittelbar angrenzenden Lumina völlig zusammengedrückt. Die Zellen der Röhren sind bedeutend schmäler als die der weiter entfernten Schläuche, dies beweist, daß der größte Wachstumsdruck von den Medullarknoten ausgeht. Mitten in den schnellwachsenden Knötchen findet man wohl noch vereinzelte Schlauchdurchschnitte, in deren unmittelbarer Umgebung noch Spuren von Blutbildung zu sehen sind.

Es erhebt sich die Frage, wofür man diese nebeneinander vorkommenden Wachstumsarten ansehen soll. Kommen sie von Anfang an nebeneinander vor, d. h. besitzt die eine den Keim zur Bös-, die andere zur Gutartigkeit — oder ist der gutartige Charakter in einen bösartigen übergegangen? Obwohl es sich nicht beweisen läßt, dürfte man am ehesten noch annehmen: das ungeordnete (bösartige) Wachstum entsteht aus geordneter Anlage. Betrachten wir das Gewächs als Ganzes, dann sehen wir darin ein Gewebe auftreten, das andere Teile von reiferem Bau verdrängt; wir sehen sogar in dem schnell wachsenden Gewebe vereinzelte Tubuli: ein Hinweis darauf, daß an der Stelle, wo jetzt das atypische Wachstum vor sich geht, ein reiferes Gewebe vorhanden war. In dieser Meinung werden wir noch durch vorhandene Spuren von Blutbildung bestärkt. Wir erhalten den Eindruck:

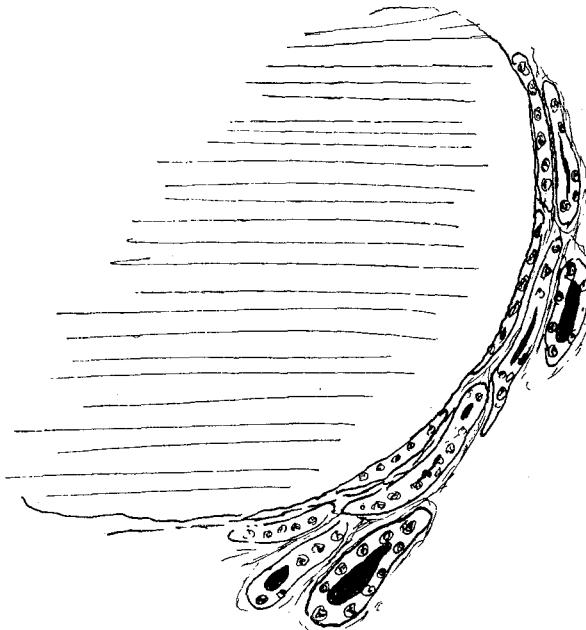


Abb. 7. Ungeordnete wachsende Teile (gestrichelt) verdrängen das organoid gebaute Gewebe.

das Adenom ist „entartet“. Diese Entartung möchte ich mit *Borst* folgendermaßen auffassen: In einem bestimmten Augenblick wird blastomatöses Gewebe gebildet, das nicht die Merkmale gleichmäßigen Wachstums, sondern starke Atypie zeigt und stets weiter von der normalen Struktur abweicht. *Borst* nimmt an, daß bei derartigen Gewächsen maligne wachsende Teile mit dem „Bestreben“ auftreten, ältere, gutartige Teile zu verdrängen, wie wir es ja auch hier haben beobachten können. Er meint, daß die Veranlagung zur Entartung verborgen vorhanden ist und nur zeitweilig durch örtliche oder allgemeine Hemmungen unterdrückt wird. Auch *Jaffé* hat die gleiche Auffassung. Meiner Meinung nach ist aber diese Art der Erklärung gezwungen. Wir müßten dann annehmen, daß sowohl Zellen mit gutartiger als auch Zellen mit gut- und bösartiger Wachstumsanlage gebildet würden. Woher aber diese Willkür? Wir müssen immerhin auch für andere Gewächse, wie z. B. das Lippencarcinom, das experimentelle Mäusecarcinom usw., ein Entstehen aus ursprünglich normalen Zellen annehmen, die bösartige Wachs-

tumseigenschaften erhalten, die nicht verborgen vorhanden waren. Warum soll man in ursprünglich gutartigen Gewächsen das Vorhandensein einer 2fachen Veranlagung voraussetzen, nur um die sog. maligne Entartung zu erklären? Meiner Meinung nach muß man für das Entstehen eines gutartigen Gewächses und für das Malignwerden normalen Gewebes gleiche Ursachen annehmen. Vielleicht können wir das Bösartigwerden eines gutartigen Gewächses eher erwarten, weil hier die blastomatöse Umgebung bereits besteht.

In dem Gewächs ist die Blutbildung sehr deutlich an pericapilläres Stroma gebunden (Abb. 8). Immer wieder sieht man, wie an dessen Verzweigungen Blut gebildet wird, und zwar, wie es scheint, völlig unabhängig vom Epithel.

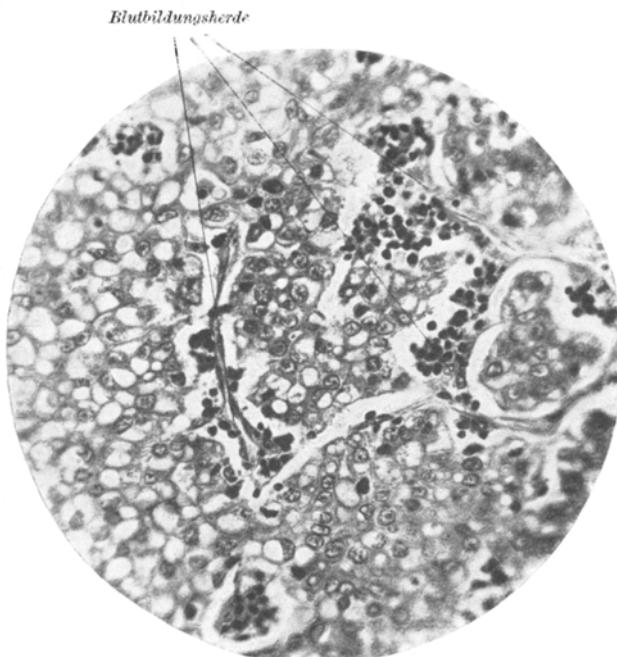


Abb. 8. Mikrophoto. Vergr. 300mal. (Lebergewächs Schaf.) Übersichtsbild der Blutbildung (hypertrophische Endothelzellen, Hämogonien, Hämoblasten usw.). Das Stroma bildet seitliche Verzweigungen.

Am Rande des Gewächses finden wir infiltratives Wachstum in die Kapsel und in das umgebende Lebergewebe.

In diesen peripheren Teilen des Gewächses fehlt die Blutbildung.

Ausgedehnte Koagulationsnekrose mit Verkalkungen besteht in den medullären Teilen. Blutbildung fehlt in diesen nekrotischen Feldern, in denen man das perivasculäre Wachstum noch erkennen kann.

#### *Die Blutbildung in dem Gewächs.*

Obwohl in dem zuerst beschriebenen Gewächs und auch in den nun folgenden die Blutbildung stets deutlich war, bietet doch dieses Gewächs so außerordentlich übersichtliche Bilder, daß die hier beobachtete

Blutbildung ausführlich beschrieben werden soll. Diese wird dann späterhin nur angedeutet werden, da sie ja mit der hier gegebenen Beschreibung übereinstimmt.

Die Blutbildung läßt sich deswegen in diesem Falle so gut untersuchen, weil der hier hauptsächlich vorhandene schlauchförmige Bau sich gleichsam abseits der Blutbildung abspielt. Die Scheidung von Stroma und Epithel scheint hier deutlich herauszukommen, während sie in der embryonalen Leber so schwer festzustellen ist, weil da beide Anteile so innig verwoben sind. In Fall I sahen wir Bilder, die beinahe vollkommen mit denen der embryonalen Leber übereinstimmen und in denen die Blutbildung ebenfalls in den



Abb. 9. Hämogonien an der Capillarwand.

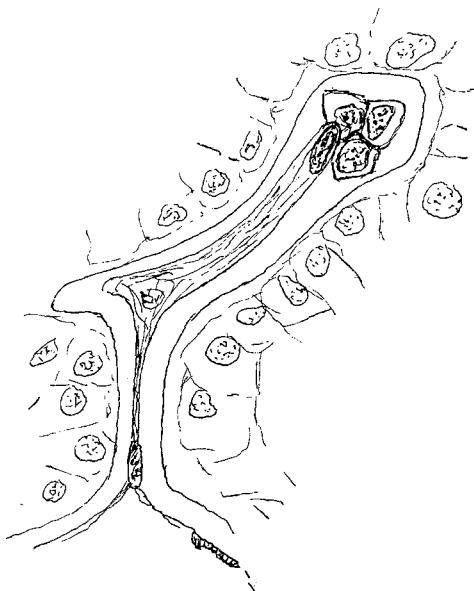


Abb. 10. Hämogonien in Sinus, an der Außenwand einer Capillare gelegen.

Höhlen der Bälkchen vor sich geht; aber auch hier steht man vor den gleichen Schwierigkeiten wie in der Embryologie, nur daß die Ortsbestimmung der Blutbildung dort schwieriger ist, so schwierig, daß die Frage umstritten ist: geht die Blutbildung vom Mesenchym aus oder vom Epithel der normalen Leber?

Betrachtet man die Capillaren, so kann man bei den Endothelzellen verschiedene Typen unterscheiden. Einige haben einen langgestreckten, blassen, durchscheinenden Kern, während andere einen mehr kugelförmigen, mit Hämalauin dunkel färbbaren Kern besitzen. Aber anstatt daß der Kern nach der Lichtung der Capillare gerichtet ist, sieht man ihn häufig an der Außenseite (Abb. 9). Auch sieht man Zellen, die anscheinend gerade im Begriff sind, sich von der Außenwand der Capillare zu lösen. Sie sind langgestreckt und vieleckig, ihr Kern groß und dunkel gefärbt. Sie bilden offensichtlich mit der Capillarwand ein

organisches Ganzes; sie bleiben bei der Fixation an der Capillarwand haften, nicht aber an den Leberzellen (Abb. 10 u. 11).

Die größten der pericapillären Zellen sind vieleckig und haben ein deutlich wahrnehmbares Protoplasma. Der Kern ist groß, rund bis oval mit dunkel gefärbtem Rand, während der mittlere Teil durchsichtiger ist und Chromatinkörper und -fäden enthält (Abb. 12 und 13). Häufig findet man diese Zellen in Mitose. Die größten, die mit den Hämogonien von *Mollier* übereinstimmen, haben einen helleren, mehr bläschenförmigen Kern. Bei diesen Zellen habe ich niemals mit Sicherheit Mitosen feststellen können. Ziemlich sicher gehen sie in die oben

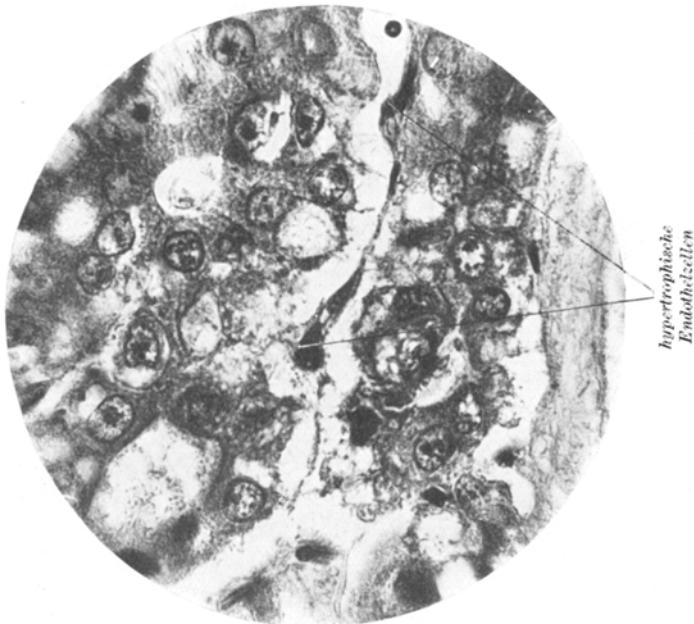


Abb. 11. Mikrophoto. Vergr. 700 mal. (Lebergewächs Schaf.) Entstehung von Hämogonien aus Endothelzellen (verschiedene Differenzierungsformen).

beschriebenen Zellen mit dunklerem Kern und weniger Protoplasma über, die sich durch Karyokinese vermehren. Oft liegen sie unmittelbar an der Gefäßwand und machen vollkommen den Eindruck von umgewandelten Endothelzellen. Dichter bei den Epithelzellen liegen die Zellen mit dunkel gefärbtem Kern, und zwar liegen sie in bezug auf die Hämogonien so, daß man annehmen kann, sie sind aus diesen entstanden. Zu beiden Seiten der Capillare liegen Zellgruppen, die das eine Mal ausschließlich aus Hämogonien bestehen, das andere Mal aus einer bunten Mischung von Hämogonien, Hämoblasten, kernhaltigen roten Blutzellen und Erythrocyten. Wenn man die vielen Zelltypen ver-

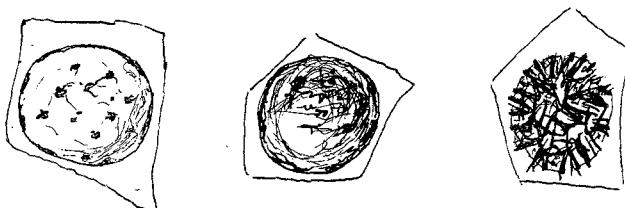


Abb. 12. *a* = Hämogonie. Größte Zellbreite  $8,25 \mu$ . Längste Kernachse  $6 \mu$ ; *b* = Hämoblast. Größte Zellbreite  $6,75 \mu$ . Mittlere Kernlinie  $5,25 \mu$ ; *c* = Hämoblast in Mitose.

einigt sieht, ist die Gruppe meistens größer. Die kleineren Gruppen bestehen (Serienuntersuchung) in der Regel aus Hämogonen (Abb. 14) oder aus Zellen mit dunkler gefärbtem Kern und weniger Protoplasma, die *Mollier* Hämoblasten nennt (Abb. 15).

In den extracapillären Zellgruppen kommen hämoglobinhalige Zellen mit sehr dunkel gefärbtem Kern (pyknotisch) vor. In einzelnen dieser Zellen ist der Kern noch eben sichtbar und scheinbar im Begriff zu verschwinden.

In verschiedenen hämoglobinhaligen Zellen Kernteilungsfiguren, die häufig sehr dunkel gefärbt sind; sie sind leicht mit Karyorrhexis zu verwechseln.

Riesenzellen sind auch hier in allerhand Stadien der Entwicklung und Degeneration vorhanden. Sie stehen in Verbindung mit der Blutbildung und scheinen ebenfalls aus den Capillarepithelien durch wiederholte Kernteilung zu entstehen, wahrscheinlich auf amitotischem Wege: ich habe niemals eine Karyokinese bei diesen Megakaryocyten beobachtet; auch weisen die Kerneinschnürungen auf Amitose. Demnach müßten sie dieselben Mutterzellen

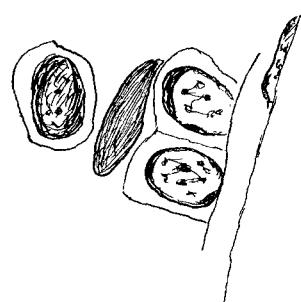


Abb. 13. Hämogonen auf der Capillarwand.

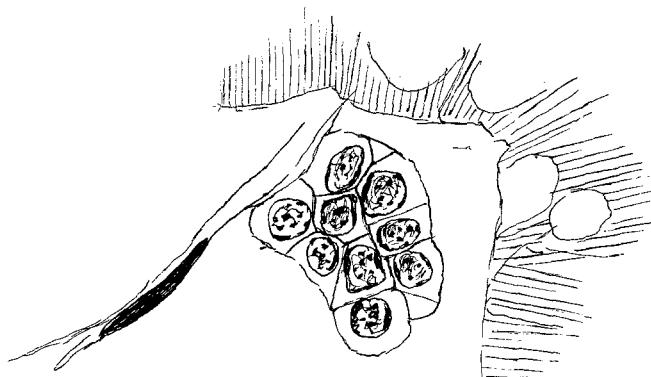


Abb. 14. Gruppe extracapillärer Hämogonen (Zellabmessung  $9 \mu$ , Kern  $7,5 \mu$ ).

haben wie die Hämogonien, vielleicht entstehen sie sogar aus diesen. Für diese Auffassung spricht folgendes: Man sieht viele einkernige Riesenzellen, die eigentlich nichts anderes zu sein scheinen als hypertrophierte Hämogonien. In diesen ersten Stadien werden bereits rote Blutzellen gefressen (Abb. 16).

Zur genaueren Unterscheidung der verschiedenen blutbildenden Zellarten wurde hauptsächlich nach *May Grünwald* gefärbt (*Helly-Fixierung*).

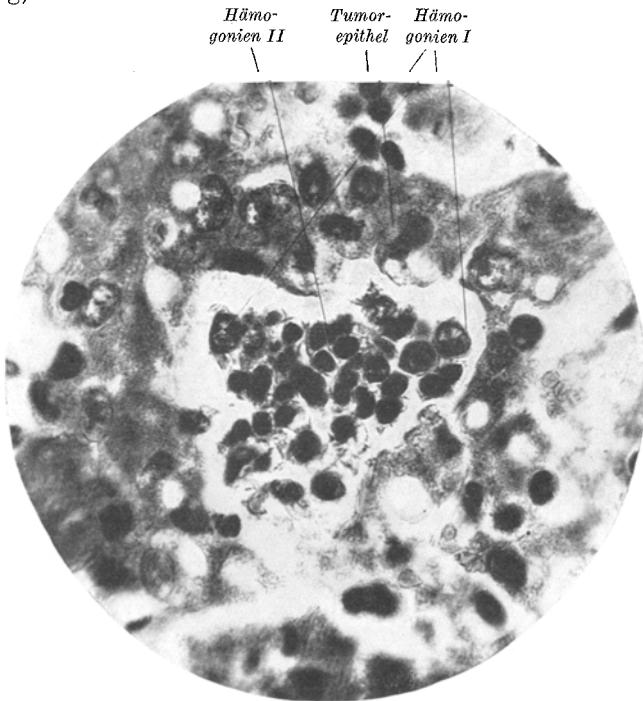


Abb. 15. Mikrophoto. Vergr. 700 mal. (Lebergewächs Schaf.) Gruppe von Blutzellen in trabeculärer Nische, hauptsächlich bestehend aus Hämoblasten (dunkler Kern) und einigen Hämogonien (größere Zellen mit hellem Kern).

Bei dieser Färbung tritt das negative Verhalten des Epithels zu den blutbildenden Zellen sehr deutlich hervor: während die blutbildenden Zellen fast immer einen deutlich gefärbten Kern und einen meistens gut gefärbten Zelleib zeigen, werden alle Epithelzellen gleichmäßig verwaschen rot (rosa); nur der Kern nimmt eine blaßblaue Farbe an. Zwischen den Epithelzellen und den blutbildenden Zellen besteht also auch nicht die mindeste Farbübereinstimmung. Dagegen könnte vielleicht angeführt werden, daß in einem früheren Stadium diese Verbindung wohl bestanden hat und auch wohl noch gefunden werden könnte, wenn man nur Jugendstadien zur Untersuchung bekäme.

Die histologische Untersuchung des Gewächses lässt jedoch verschiedene Stadien der Blutbildung sehen und zwar von den Hämogonien ab bis zum Erythrocyten. In ein und demselben Schnitt kann man die ganze Entwicklungsreihe verfolgen, wobei man niemals ein Übergangsbild von einer Epithelzelle in eine blutbildende Zelle findet, wie es *Max Aron* für die embryonale Säugetierleber angibt.

Meiner Meinung nach besteht kein einziger Grund (und das gilt für all diese Gewächse), an einen entstehungsgeschichtlichen Zusammenhang zwischen blutbildenden Zellen und Epithel zu denken: jedenfalls besteht keine unmittelbare Verbindung.

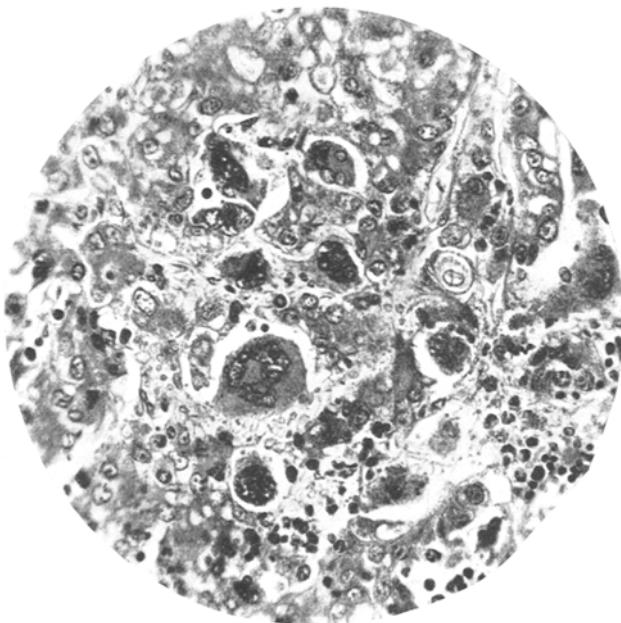


Abb. 16. Mikrophoto. Vergr. 300 mal. (Lebergewächs Schaf.) Verschiedene Entwicklungsstadien von Megakaryocyten. (Einige mit einfachem, ovalem Kern, andere mit gelapptem Kern.)

Scheinbar reagieren nicht alle Zellen, die man in einem mit Hämalaun gefärbten Präparat ohne weiteres für Hämogonien hält, gleichmäßig auf Giemsa-Färbung. Man findet Hämogonien mit großem bläschenförmigen, sich blau färbendem Kern; bei ihnen liegt das Chromatin häufig in Form von Körnern am Rande und die größeren Chromatinkörperchen mehr im zentralen Kernteile. Zuweilen zeigt der Kern eine Einbuchtung (Abb. 17), zuweilen sieht man Zellen mit 2 Kernen, die beide dunkler blau sind wie die der einkernigen Zellen. Der Zelleib ist deutlich eosinophil, was dafür spricht, daß auch die eosinophilen Leukocyten aus den Hämogonien entstehen; es geht hier eine Differenzierung von Protoplasma und Kern vor sich, später eine Zellteilung; zum Entstehen von Erythrocyten aber wären aufeinanderfolgende Zellteilungen und Differenzierungen nötig.

Die meisten Hämogonien haben aber keine eosinophile Körnung; sie haben ein schwach rotes, zuweilen auch schwach blau gefärbtes

Protoplasma (das wechselnde Färbungsergebnis scheint mit dem Zeitpunkt der Gewebefixierung zusammen zu hängen).

Die Hämoblasten haben meistens blaugraues oder schwach rot gefärbtes Protoplasma und einen dunkelblau gefärbten Kern.

Die Erythroblasten haben einen sehr dunkel gefärbten Kern und stark eosinophiles Protoplasma. Sie sind sehr viel größer als die Erythrocyten und zeigen häufig Mitosen.

Bei den Normoblasten kann man beobachten, wie der sehr dunkle und geschrumpfte Kern sich immer schlechter färbt, und bald nur als Schatten auftritt. Zuweilen sieht man auch wohl den Kern in Stücke zerfallen (Karyorrhexis) oder aufgelöst (Lysis). Von einem Ausstoßen des ganzen Kernes, wie das von einigen Untersuchern behauptet wird, war hier nichts zu sehen. Zur Prüfung der Lage der blutbildenden Zellgruppen des Gewächses wurden Reihenschnitte angefertigt.

Die Form der Blutgruppen ähnelt sehr der Form einer Weintraube; auch scheint eine Gruppe, die beim Betrachten eines einfachen Schnittes

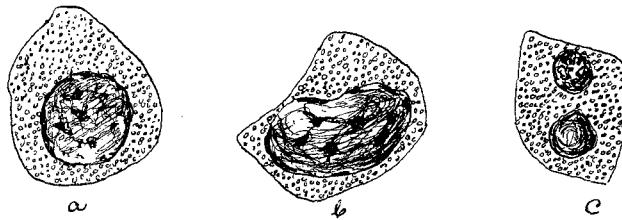


Abb. 17. Hämogonien mit eosinophiler Körnung.

nur Hämogonien enthielt, tatsächlich größtenteils aus solchen zu bestehen; jedoch sieht man auch andere Differenzierungsprodukte dieser Zellen. Eigenartig ist ferner, daß eine Gruppe häufig sich mit dem Stroma mitbiegt, und zwar sowohl in der Schnittfläche als auch in den übrigen Flächen des Raumes, was dafür spricht, daß das blutbildende Gewebe mit dem Gerüst ein zusammenhängendes Ganzes bildet.

Die Vorstellung eines Ganzen wird noch deutlicher, wenn man das Epithel ebenfalls in Serien untersucht: man erhält dann eine bessere Einsicht in das Verhältnis zwischen Epithel und Gerüst. Es scheint, daß die Drüseneinheiten, die man im erstgewählten Schnitt als getrennte, ganz vom Stroma umgebene Durchschnitte sah, in den folgenden Schnitten zusammenhängen (Abb. 18).

Reproduziert man mit Plasticin bestimmte Teile des gleichen Gesichtsfeldes in aufeinanderfolgenden Schnitten und macht man von den aufeinanderpassenden Lichtungen einen Abguß aus geschmolzenem Paraffin, so ergibt sich, daß man es mit einer verzweigten, tubulösen Drüse zu tun hat. Diese Röhren sind von Gerüst umgeben. Die Blutzellgruppen liegen um die Röhren herum und umfassen sie zuweilen spiralförmig.

*Die Metastasen in den Lymphknoten der Leberpforte.*

Wie bei der makroskopischen Beschreibung bereits angegeben, fanden sich in den portalen Lymphknoten einige scharf umschriebene Metastasen. Sie waren heller (grauweiß) als das übrige normale Lymphknotengewebe gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung zeigte sie in den peripheren Teilen der Lymphknoten.

Bei schwacher Vergrößerung gleichmäßiger Bau ohne organoide Struktur. Beim Vergleich mit dem primären Gewächs stimmt das Bild völlig mit dem medullär-perivasculären Teile überein. Schlauch- und Strangbildung fehlt in allen Metastasen; sie wachsen infiltrativ zerstörend. Die Lymphknötchen werden ganz verdrängt; zuweilen findet man noch ganz von Gewächsmassen umgebene Follikelreste. An den Rändern der Metastasen vielleicht noch eine Andeutung von massivem alveolären Bau.

Sehr starke Degenerationserscheinungen, beinahe alle Zellen vakuolisiert mit Lipoidablagerungen. Bei genauer Untersuchung der Reste lymphatischen Gewebes nirgends Blutbildung.

*Zusammenfassung.*

Das Gewächs besteht aus drüsenschlauchbildendem Epithel mit netzförmig capillärem Stroma. Das Epithel ist einschichtig. Blutbildung ist vorhanden, jedoch weniger regelmäßig verbreitet als im ersten Falle. Einige Gewächsknötchen zeigen gar keine Blutbildung im Gegensatz zu dicht danebengelegenen.

Im Gewächs Stellen vom Typus des medullär perivasculärwachsenden Krebses. Hier fehlt die Blutbildung völlig. Das Epithel ist reich an Mitosen und stark anaplastisch.

An verschiedenen Stellen Nekrosen mit Verkalkung, fast ausschließlich in den bösartig wachsenden Teilen.

In den nach *May Grünwald* gefärbten Schnitten lassen sich die verschiedenen Zellen der blutbildenden Reihe leicht verfolgen:

1. Große protoplasmareiche Zellen mit großem runden oder ovalem bläschenförmigen Kern, in dem das Chromatin häufig in Körnern am Rande liegt und die größeren Chromatinkörperchen mehr im zentralen Teile des blau gefärbten Kernes liegen. Im Protoplasma ist zuweilen eine deutlich eosinophile Körnung vorhanden; in den meisten Zellen fehlt sie aber und färbt sich schwach rot oder blaßblau. Die Zellen mit eosinophiler Körnung sind wahrscheinlich Vorstadien eosinphiler Leukocyten. Beide Zellarten stimmen mit den Hämogonien von *Mollier* überein.

2. Zellen mit blaugrauem oder schwach rot gefärbtem Protoplasma

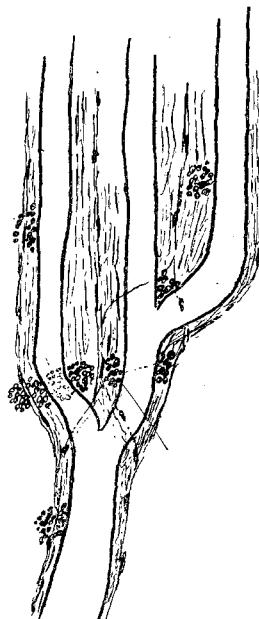


Abb. 18. Schema von Röhren, Stroma und Blutbildung.

und einem dunkelblau gefärbten Kern. Sie sind kleiner als die erstgenannten Zellen und zeigen oft Mitosen.

Sie stimmen mit den Hämoblasten von *Mollier* überein und werden in 2 verschiedenen Größen gefunden.

3. Zellen mit stark eosingefärbtem Protoplasma und schwarzblauem Kern (hämoglobinhaltige Zellen), die vielfach Mitosen aufweisen (Erythroblasten).

4. Zellen mit sehr dunkelblauem Kern, der pyknotisch oder im Verschwinden ist und dann weniger gute Färbung zeigt oder von dem nur noch ein Schatten übrig blieb. Nicht selten sieht man auch, daß der kleine Kern in Stückchen zerfallen ist.

#### 5. Erythrocyten.

Die blutbildenden Zellgruppen liegen extracapillär zwischen Stroma und Tubuli. Sie bestehen aus einer oder mehreren Zellarten. Die Hämogonien liegen meistens am dichtesten an den Capillaren, die Hämoblasten dichter am Epithel.

Ein direkter genetischer Zusammenhang zwischen Epithel und blutbildendem Zellen ist nicht feststellbar.

Die Lymphknotenmetastase hat medullär-perivasculären Bau. Die Epithelzellen sind in hohem Maße verfettet.

Blutbildung fehlt; dies stimmt mit dem Fehlen der Blutbildung im medullären Teil des primären Gewächses überein.

*Diagnose: Adenocarcinoma hepatocellulare haematoplasticum.*

### 3. Fall.

#### *Makroskopische Untersuchung.*

Lebergewächs bei einem Schaf. Keine klinischen Symptome. Gewächs im rechten Leberlappen, nimmt beinahe den ganzen medianen Teil ein. Es ist oval und zeigt an der Zwerchfellseite einen höckerigen Bau. Höcker wechseln von Hanfkorn- bis Bohnengröße. Das ganze Gewächs von einer Kapsel umgeben, die stellenweise vascularisiert ist. An einer Stelle der Zwerchfellseite erscheint das Gewächs eingedrückt. Das läßt auf regressive Veränderungen schließen. Zwischen Gewächs- und normalem Gewebe besteht eine scharfe Grenze in Form einer dünnen Kapsel.

Auf dem Schnitt zeigt das Gewächs verschiedene große Felder, die mehr oder weniger deutlich voneinander durch Bindegewebe getrennt sind.

Farbe grauweiß mit schwachroter Abtönung.

Konsistenz etwas fester als die der normalen Leber.

Maße: 12:8 cm.

Leber selbst ohne Veränderungen. Nirgends Metastasen.

#### *Mikroskopische Untersuchung.*

Fast überall Drüsenschlauchbildung. Fast völlige Übereinstimmung mit dem 1. Fall. Teile mit capillären, weiten und engen Lichtungen wechseln ab.

Im zentralen Teile viel Bindegewebe.

Blutbildung zwar vorhanden, aber weniger ausgedehnt als in den obigen Fällen. Hin und wieder findet man einige kleine Gruppen von Hämogonien und

extracapillär gelegenen Hämoblasten, an einigen anderen Stellen auch Riesenzellen in Zerfall.

*Diagnose: Adenoma hepatocellulare haematoplasticum.*

#### 4. Fall.

##### *Makroskopische Untersuchung.*

Lebergewächs bei einem 1jährigen Schaf. Keine Krankheitserscheinungen. Sektion: Hühnereigroßes, höckeriges Gewächs an der Unterseite der Vena caudalis, im obersten Teile des rechten Leberlappens, an der einen Seite unmittelbar von einem Ast der Vena hepatica begrenzt, ohne daß dieser durchwachsen ist. Die Capsula Glissoni bedeckt das Gewächs vollständig. An einigen Stellen unter der Kapsel noch ein schmaler Streifen atrophischen Lebergewebes.

Konsistenz fester als beim normalen Lebergewebe; grauweiße Farbe mit roten Abtönungen.

Der zentrale Teil ist fast ganz zu Bindegewebe geworden und liegt unter der Schnittfläche. Von diesem Bindegewebszentrum gehen Züge durch das Gewächs.

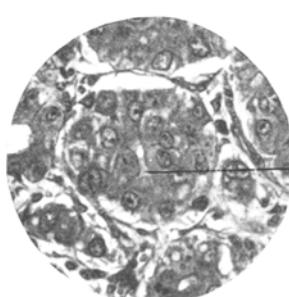


Abb. 19. Mikrophoto. „Phoku“ 1/7, Hom.-Imm. neg. Linse H. „Rosette“ mit capillärem Lumen von blutbildendem Stroma umgeben (Lebergewächs Schaf.)

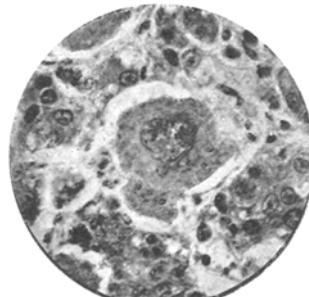


Abb. 20. Mikrophoto. „Phoku“ 1/7, Hom.-Imm. neg. Linse H. Phagocytierender Megakaryocyt, in dessen Protoplasma rote Blutzellen und -schatten

Im Bindegewebsszentrum noch einige hanf- bis gerstenkornngroße Gewächsinselfchen. Außerhalb der Kapsel, in der Nachbarschaft, scheinen Gewächsmassen in einem Blutgefäß zu liegen; dies ist jedoch zweifelhaft.

Leber sonst o. B.

##### *Mikroskopische Untersuchung.*

Auffallend ist hier die große Menge von Bindegewebe; es teilt das Geschwulstgewebe in kleine und allerkleinste Felder, so daß einige Teile an einen Scirrus erinnern. Das normale Lebergewebe verdrängt mitten im Gewächs noch atrophische Reste.

Im großen und ganzen Übereinstimmung mit Fall 1 und 2.

Die von verschiedenen Untersuchern im primären Leberadenom beim Menschen beobachteten „Rosetten“ sind in diesem Gewächs sehr deutlich (Abb. 10).

Blut wird beinahe überall in dem Gewächs reichlich gebildet, auch Riesenzellen in allerlei Stadien von Entwicklung und Degeneration. Häufig werden rote Blutzellen im Protoplasma der Riesenzellen gefunden (Abb. 20).

Im breiten Zwischenbindegewebe oft noch blutbildende Zellen, die nur geringe Weiterentwicklung der hämopoetischen Reihe zeigen. Größtenteils sind es Zellen von der Art der Hämoblasten.

Das Stroma dieses Gewächses wurde nach *Mallory* gefärbt.

In diesen Schnitten ist die Verteilung in regelmäßige und unregelmäßige Felder sowie auch die Verzweigung breiter Bindegewebsstreifen in stets kleiner werdende Streifen gut zu beobachten. Diese Streifen bilden schließlich ein schön anastomosierendes Netz, in dessen Maschen das Epithel des Gewächses liegt. Bei starker Vergrößerung sieht man feine Fäden, die zwischen Capillarwand und Epithelzellen liegen. Die Capillarwand scheint oft aus einer Anzahl feiner, häufig unterbrochener Fäden zu bestehen; man ist dabei jedoch nicht immer sicher, ob man es wirklich mit einer solchen zu tun hat. Neben ihr sieht man dann feine, etwa spiralförmig verlaufende Fäden, die parallel zu den Capillaren liegen. Gerade im Verlaufe dieser Fäden sieht man die blutbildenden Zellen extracapillär liegen.

Außer den Fasern des Stomas heben sich bei *Mallory*-Färbung auch die Umgrenzungen der Drüsenschläuche scharf ab.

Das Stroma dringt sehr weit in die augenscheinlich aneinandergeschlossenen

Epithelstränge ein und bewirkt zuweilen mitten in einem solchen Strange eine Erweiterung, dadurch gleichsam eine Lichtung bildend (Abb. 21). Obgleich ich mit Sicherheit nichts habe feststellen können, möchte ich annehmen, daß die scharfe Begrenzung der Lichtungen der Drüsen vom Stroma abstammt.

Häufig sieht man auch blaue Fäden über die Epithelzellen verlaufen. Dies erinnert an die Auffassung von *Mollier* über die embryonale Leber: während eines bestimmten Stadiums besteht ein Reticulum, das gleichsam um die Epithelstränge fest herumgezogen ist. Nimmt man das hier auch an, dann erklärt sich zugleich, warum man oft blutbildende Zellen sieht, die mit dem Geschwulstepithel in einer Fläche liegen, ohne daß diese in einem genetischen Verband mit den Geschwulstepithelen zu stehen brauchen, so wie dies von *Max Aron* u. a.

Abb. 21. Stroma, das mit den Lichtungen der ziemlich soliden Zellbalkchen in Verbindung steht.

für das embryonale Leberepithel angenommen wird.

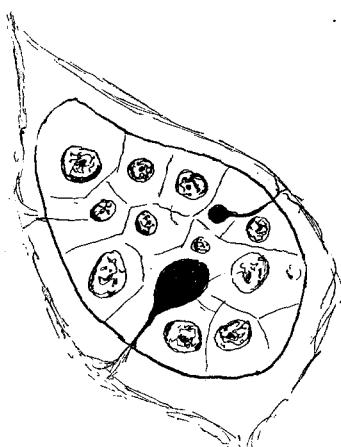
Diese verkehrte Auffassung ist um so eher möglich, als die Geschwulst Bildungen zeigt, die sich dem Bau früherer Stadien der embryonalen Leber nähern (solide Balken [s. Fall 1]).

In Präparaten, die mit Hämalaun-Eosin oder Giemsa gefärbt sind, sieht man diese über das Epithel hinlaufenden Fäden nicht; trotzdem sieht man oft blutbildende Zellen inmitten der Geschwulstzellen, was zunächst an eine Blutbildung aus dem Epithel denken ließ.

In den Lichtungen der Epithelschläuche sieht man häufig eine zum Stroma gehörige Zelle, die sich durch ihre Färbung vom Epithel unterscheidet. Anfangs war ich beim Anblick dieser Zellen geneigt, an ein Kunstprodukt zu denken, an die Möglichkeit, daß diese Zellen beim Schneiden zufällig dahin geraten wären. In den nach *Mallory* gefärbten Präparaten sieht man aber oftmals den Zusammenhang dieser Zellen mit dem peritubulären Gewebe.

#### *Zusammenfassung.*

Gewächs, bestehend aus Epithel mit netzförmigem Stroma. Die epithelialen Bildungen sind tubulär und trabekulär. Die Trabekel 4—5



Zellen breit. Tubuli mit weiten und engen Lichtungen (Rosettenbildung). Zuweilen sieht man in einem augenscheinlich soliden Strang eine kaum sichtbare Capillare, die in mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparaten von einer scharf gezeichneten roten feinen Linie begrenzt wird und sich mit *Mallory* blau färbt. In diesen Schnitten ist das pericapillare Stroma als ein feinfaseriges Netzwerk zu sehen, in dem die blutbildenden Zellen liegen. Das fibrilläre Gewebe dringt sehr weit in die augenscheinlich dicht zusammengeschlossenen Epithelstränge ein und bildet dort gleichsam Lumina.

In den Lumina der Tubuli häufig Zellen, die, zum blutbildenden Gewebe gehörend, mit diesem vielfach durch feine Fibrillen verbunden sind.

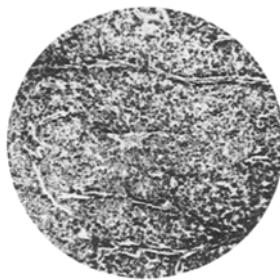


Abb. 22. Mikrophotò. „Phoku“.  $\frac{1}{7}$  Hom.-  
Imm. neg. Linse L. Perivasculäres Wachs-  
tum.



Abb. 23. Mikrophoto. „Phoku“.  $\frac{1}{7}$ , Hom.-  
Imm. neg. Linse L. Perivasculäre Zellmäntel,  
darum Nekrose.

Blut wird beinahe überall im Gewebe gebildet, ebenso Riesenzellen in allen Stadien der Entwicklung und des Zerfalls. Ihr Charakter als Makrophagen tritt hier besonders deutlich in die Erscheinung.

*Diagnose: Adenoma hepatocellulare haematoplasticum.*

### 5. Fall.

#### *Makroskopische Untersuchung.*

Leber von einem ausgewachsenen Schaf. Der rechte Leberlappen beinahe ganz von einem kindskopfgroßen Gewächs eingenommen.

Die ganze Leber mit Gewächs wiegt 2240 g. Gewächs hat eine höckerige Oberfläche und eine weichere Konsistenz als das normale Lebergewebe. Einige Teile fühlen sich jedoch fester an. Das das Gewächs umgebende Lebergewebe ist atrophisch.

Durchschnitt bietet den typischen Bau aller dieser primären Gewächse. Das bindegewebsreiche Zentrum sendet unregelmäßige Ausläufer in die peripheren Zonen des Gewächses, die epithelreicher sind. Unmittelbar um das Bindegewebszentrum herum Koagulationsnekrosen mit fleckförmigen Blutungen; das übrige hat einen grünlichen Farbton.

Unmittelbar am Gewächs eine Metastase, sonst nirgends.

Das Epithel vorwiegend graurot.

*Mikroskopische Untersuchung.*

Fast völlige Übereinstimmung mit Fall 2 (vgl. auch Abb. 22, 23).

*Diagnose: Adenocarcinoma hepatocellulare haematoplasticum.*

**6. Fall.***Makroskopische Untersuchung.*

Sehr großes Gewächs in der linken und rechten Leberhälfte.

*Mikroskopische Untersuchung.*

Alle Bilder der bereits beschriebenen Fälle, feste Stränge, Tubuli, perivasculäres und medulläres Wachstum, Nekrosen, Blutungen und Blutbildung. Oxydasereaktion der Hämogonien und Hämoblasten (?) positiv, dagegen negativ in den Gewächsepithelien (Abb. 24 und 25).

Die Begrenzung der Lichtungen ist in nach *Mallory* gefärbten Schnitten als eine schmale blaue Linie zu erkennen, die mit dem epithelialen fibrillären Gewebe

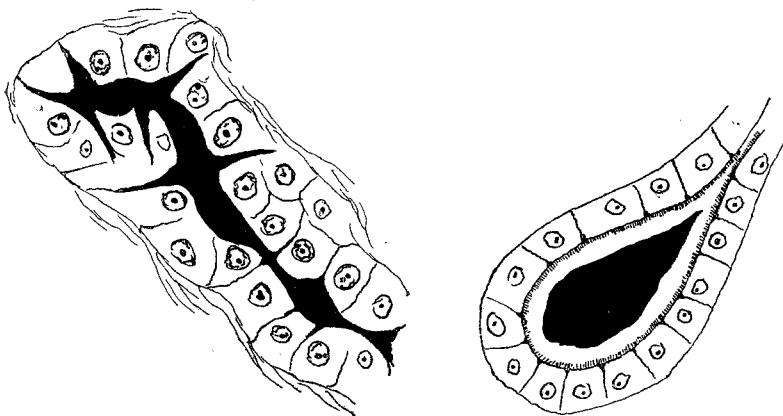


Abb. 24. Erweiterte Gallencapillare, verzweigt zwischen Gewächsepithel.      Abb. 25. Feine, stäbchenförmige Auskleidung der Epithelzellen.

in Verbindung steht. An den Epithelzellen zuweilen ein nach der Lichtung zu gerichteter Saum von Stäbchen (Kunstprodukt?).

Die Untersuchung mit dem Polarisationsmikroskop zeigt, daß neben isotropem auch anisotropes Fett in den Vakuolen der Epithelzellen vorkommt, wenn auch nur in verhältnismäßig kleinen Mengen.

Der Inhalt der Tubuli enthält keine doppelbrechenden Bestandteile: dies spricht gegen eine gallenartige Natur. Auch die Gmelinsche Reaktion dieses Inhaltes ist negativ (Abb. 26).

*Diagnose: Adenocarcinoma hepatocellulare haematoplasticum.*

**Blutbildung im primären hepatzellulären Adenocarcinom des Rindes.**

Die Frage erhebt sich: wird auch bei anderen Tieren in solchen Gewächsen wie beim Schaf Blut gebildet? Ist dies der Fall, so würde der Wert der Befunde steigen und man könnte den Ursprung von *einem* Standpunkt aus betrachten.

*Hoogland* beschreibt etwa 20 bei verschiedenen Haustieren (Hund, Katze, Rind, Pferd usw.) vorkommende Lebergewächse und bezeichnet sie als Adenocarcinom oder als Adenom. Von vielen dieser Gewächse gibt er schöne mikroskopische Abbildungen. Bei diesen Abbildungen fallen in bezug auf meine Untersuchungen vor allem die Fälle D 1736 und D 1638 betreffenden auf (Fall II und IV): sie stimmen gut mit den von mir beim Schaf beschriebenen Bildern überein. Man sieht hier auch, wie sich ein ausgesprochen capilläres Stroma, ein Netzwerk bildet, dessen Maschen von massiven epithelialen Gebilden ausgefüllt werden, in denen jedoch bei besonderer Färbemethode (Gallencapillarfärbung nach *Schultze*) häufig feincapilläre Lichtungen zu sehen sind.

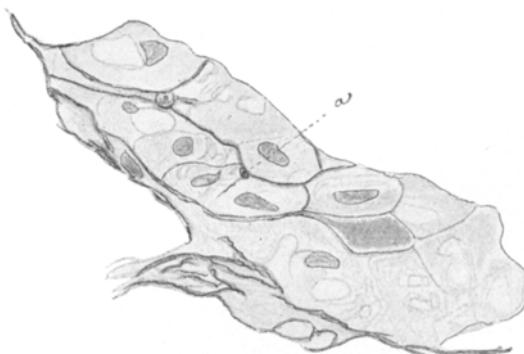


Abb. 26. Lumen eines Tubulus; Inhalt mit Mallory blau gefärbt. Von diesem Lumen aus kann man einen feinen Faden verfolgen, der bei *a* in einen feinen Kanal mündet, wo mehrere Zellen zusammenstoßen. In diesem Kanal ist ein blaues Pünktchen sichtbar. Weiterhin sind mit dem Lumen zusammenhängende Fäden bis an das peri-epitheliale Stroma zu verfolgen, in das sie übergehen (Zeichenprisma nach einer Mallory-Färbung).

Aus der Beschreibung entnehme ich das Folgende:

„Die Leber stammt von einem gut ernährten, geschlachteten Rind (D. 1736) und ist stark vergrößert; sie ist mit Tumoren verschiedener Größe durchsät. In der rechten Leberhälfte findet man einen doppelfaustgroßen, stark gelappten Tumor, außerdem einige Tumoren von Apfelgröße und sehr viele kleinere bis zu kaum sichtbaren, in der Leber verteilt. Die allergrößten zeigen eine schwache Bindegewebsskapsel; während beinahe alle scharf gegen das Lebergewebe abgegrenzt sind und in der Regel eine Zusammendrückung des umgebenden Lebergewebes verursachen.“

„Die großen Gallengänge sind mäßig verdickt und erweitert und enthalten Distomum und Detritus.“

Mikroskopisch besteht das Gewächs aus Epithelsträngen, die von capillärem Stroma umgeben sind. In den Strängen findet man zuweilen, doch ziemlich selten, kleine runde oder etwas gestreckte Höhlungen, die beim ersten Anblick an Vakuolen erinnern; um diese Höhlen herum sind Tumorzellen in bestimmter Weise geordnet, und zwar mit den Kernen den Höhlungen abgekehrt.

Aus dieser Beschreibung ergibt sich die Übereinstimmung mit den am häufigsten beim Schaf gefundenen Gewächsen.

Der Gedanke an eine etwa vorhandene Blutbildung liegt nahe.

Dr. Hoogland war so freundlich, mir die mikroskopischen Präparate von zweien seiner Fälle von Lebercarcinom beim Rind zur Durchsicht zu überlassen (D 1736 und D 1638).

Es war deutlich festzustellen, daß in beiden Gewächsen Blut gebildet wurde. Die Bilder stimmten vollkommen mit denen überein, die oben beim Schaf beschrieben wurden. Nur war die Ausdehnung der Blutbildung meistens geringer als beim Schaf. So sah ich zwar auch außer Zellen der blutbildenden Reihe Megakaryocyten, doch nur sporadisch.

Der Grund, warum vor allem im Gewächs D 1736 Blut in so geringen Mengen gebildet wird, ist im vermutlich höheren Alter und im durchgängig bösartigen Charakter der Geschwulst zu suchen.

Das genaue Lebensalter war nicht bekannt.

Das Rind D. 1638 war 6 Jahre alt und hatte auch wieder in der rechten Leberhälfte eine etwa doppelfaustgroße Gewächsmasse von grauweißer Farbe und ziemlich weicher Konsistenz. Hoogland hat in diesem Gewächs zwischen den Gewächszügen kleine Inseln gefunden, die ihn an Infiltrationsherde bei Lebercirrhose erinnerten. „Die nähere Untersuchung ergab jedoch, daß diese Herde nicht aus Entzündungszellen bestanden. Es waren kleine Zellen ( $3-6\mu$ ) mit dunkelrotem Kern und einem Plasma, das häufig eosinophil zu sein schien, zuweilen aber auch mehr orangerot.“

Hoogland ist geneigt, auf Grund meiner Untersuchungen beim Schaf und der Untersuchungen von Peyron beim Menschen, hier Blutbildung anzunehmen.

Die Beschreibung der Blutbildung in primären Lebergewächsen beim Schaf erspart eine solche bei Rindergeschwülsten. Ich glaube, mich mit dem Hinweis begnügen zu können, daß beim Rind primäre hepatocelluläre Gewächse vorkommen, die im Bau völlig mit denen des Schafes übereinstimmen; und daß in ihnen Blut gebildet wird.

#### *Literatur über das primäre Leberzelladenom und -Adenocarcinom beim Schaf.*

Über die primären epithelialen Lebergewächse beim Schaf ist in der Literatur noch wenig bekannt. Die meisten der älteren beschriebenen Fälle sind höchst unvollständig und ungenügend bearbeitet; zumeist fehlt völlig eine Beschreibung des histologischen Baues.

Gilruth teilte einen Fall mit, bei dem im mittelsten Leberlappen unter der Kapsel und etwa in der Mitte ein großes umschriebenes Gewächs, scheinbar ganz eingekapselt, vorhanden war. Auf dem Durchschnitt zeigte es sehr weiche, graurötliche Beschaffenheit und bestand aus leicht zu entfernenden Knoten.

Aus der Beschreibung geht deutlich hervor, daß man es hier mit einem primären epithelialen Lebergewächs zu tun hat. Farbe, Konsistenz, gelappter Bau und die die Geschwulst umgebende Kapsel weisen darauf, daß es mit den von mir beschriebenen Fällen übereinstimmt. Auch die mikroskopische Struktur: Tubuli, welche aus stark vakuolisierten großen Epithelzellen aufgebaut sind, weisen in diese Richtung.

Über die Diagnose wird nichts gesagt, ebensowenig über etwaige Gut- oder Bösartigkeit. Ein Vergleich mit einem metastatischen Nierencarcinom läßt vermuten, daß *Giltruth* die Geschwulst für bösartig hält. Die Lage der Geschwulst stimmt mit den von mir beschriebenen Fällen 3 und 6 überein.

*Hodgson* beschreibt ein cystisches Carcinom in der Schafleber, das er für eine Metastase hielt.

Die große Ausdehnung des Gewächses aber und die wenn auch sehr unvollständige mikroskopische Beschreibung sprechen dagegen für ein Primärgewächs. Doch ist diese Beobachtung, da nicht sicher, von geringem Wert.

Der von *Koch* beschriebene Fall betrifft ohne Zweifel kein primäres Lebergewächs, gehört also nicht hierher.

*Kitt* teilt in seinem Handbuch das Vorhandensein von Adenomen in der Leber des Schafes mit und beschreibt sie als: nuß- bis ei- bis faustgroße Geschwulstherde, die einzeln oder zu mehreren mitten im Lebergewebe scharf umgrenzt liegen und häufig die Capsula Glissoni unregelmäßig hervorwölben. Die Gewächsmassen sind grauweiß bis gelbrot, sehr weich und dringen über die Schnittfläche hervor. Zuweilen sind sie jedoch stark mit Bindegewebe durchwuchert. Die makroskopische Beschreibung wird durch eine sehr gute Abbildung ergänzt, doch fehlt eine mikroskopische Beschreibung. Beachtenswert ist ferner die Tatsache, daß das abgebildete Gewächs in der rechten Leberhälfte liegt.

*Joest* beschreibt in seinem Handbuch einen Fall von Leberzellcarcinom von Kindskopfgröße. Primäres Lebercarcinom wird auch von ihm beim Schaf festgestellt. Über diese Geschwulstart bei Haustieren sagt *Joest* allgemein: es sind meistens umfangreiche, gewöhnlich scharf gegen ihre Umgebung abgegrenzte Neubildungen, die häufig einen ganzen Lappen, zuweilen sogar die ganze Leber befallen. Meist ist das Gewächs von kleinen Tochterknoten umgeben (Rind), die entlang den intrahepatischen Blut- und Lymphbahnen entstehen. Der seröse Überzug ist häufig verdickt und gefäßreich. Die Oberfläche ist höckerig, die Farbe grauweiß, graugelb oder graurot, zuweilen gelbbraun oder gelbgrün. Die Konsistenz ist ziemlich fest oder weich; im letzteren Falle gibt es manchmal Pseudofluktuation.

Die Schnittfläche zeigt meistens ein scharf gegen die Umgebung abgegrenztes, etwas hervortretendes Gewebe. Die Geschwulst kann Blutungen, Verfettung und Nekrose in den zentralen Teilen zeigen.

Leberzellcarcinome kommen bei Säugetieren und Vögeln vor und bestehen aus Epithelzellen, die Leberzellen ähneln; jedoch sind die Geschwulstzellen meist etwas größer als die normalen Leberzellen; ihr Cytoplasma färbt sich anders, Kern und Kernkörperchen kommen deutlicher heraus.

Die Epithelzellen fügen sich zu soliden Alveol- oder strangartigen Nestern aneinander, die von wenig Bindegewebe oder Capillaren umgeben sind (*Carcinoma solidum*).

In anderen Fällen bilden die Krebszellen unregelmäßige Röhren mit verschieden stark entwickelten Lichtungen, die Gallenbestandteile enthalten können. Die Carcinome mit Balken- und Röhrentypus werden von vielen Adenocarcinom genannt. Die Carcinome mit Schlauchtypus bilden den Übergang zu den Gallengangscarcinomen. Diese von *Joest* über die primären epithelialen Lebergeschwülste bei Haustieren im allgemeinen gegebene Beschreibung paßt auch sehr gut für die vom Schaf im besonderen. Die Bemerkung aber, daß Carcinome vom Röhrentypus den Übergang zu den Gallengangscarcinomen bilden, scheint zunächst noch einigermaßen kühn; es ist sehr die Frage, ob man überhaupt von einem Übergang zwischen den ersterwähnten typischen Gewächsen und den ebenso typischen

Gallengangscarcinomen sprechen darf. In den von mir beschriebenen Fällen beim Schaf habe ich niemals Bilder gesehen, die das Bestehen solcher Übergänge zeigten.

*Joest* teilte ferner a. a. O. ein primäres Lebercarcinom bei einem Schaf mit, das er als Carcinoma solidum auffaßte.

Die beigeftigte mikroskopische Abbildung stimmt ganz mit den von mir beschriebenen Fällen überein. Es ist jedoch kein reines Carcinoma solidum, wie man durch genaues Betrachten der Abbildung leicht sehen kann: man findet nämlich mehrere Trabekel mit sehr engem Lumen. Dieses Gewächs gehört also auch zu der trabekulo-tubulären Form der primären Lebergewächse.

Die Lymphocytenherde, die er erwähnt, ohne von ihnen eine Beschreibung zu geben, sind aller Wahrscheinlichkeit nach Blutbildungsherde. — Auch dieses Gewächs saß im rechten Leberlappen.

Nach *Joest* sind die primären Lebergewächse zu allermeist von Entwicklungsstörungen abzuleiten (Hamarthen); dies nimmt er denn auch für die Adenome an, ohne jedoch eine nähere Begründung zu geben.

*Johne* beschreibt ebenfalls ein Carcinom der Schafsleber, ohne nähere Angaben zu machen.

Auch *Trotter* fand vereinzelt Fälle von primärem Adenocarcinom beim Schaf. Die meisten Schafe, bei denen er Geschwülste sah, befanden sich in gutem Ernährungszustand; nur einige waren abgemagert. Nach ihm ist in der Regel nur ein Gewächs vorhanden, das in einem beliebigen Teile der Leber liegen kann. Eine mehr oder weniger deutliche Bindegewebskapsel trennt meistens das Gewächs vom Lebergewebe.

Ob *Trotters* Ansicht, die Gewächse können in jedem beliebigen Teile der Leber sitzen, tatsächlich richtig ist, oder ob vielleicht bestimmte Ursachen den Sitz beeinflussen können, soll später erörtert werden.

*Parascandolo* fand bei einem seit 4 Monaten kranken Schafe klinisch einen Lebertumor, den er operativ entfernte. Die Geschwulst lag im rechten Leberlappen und war hühnereigroß. Einen Monat nach der Operation war das Schaf wieder vollkommen hergestellt.

Der mikroskopische Befund ergab ein Carcinom.

Trotzdem man ohne ausführliche mikroskopische Beschreibung des Falles nicht sicher urteilen kann, kann man hinsichtlich der kleinen Abmessungen der Geschwulst eher annehmen, daß es sich hier um ein Adenom gehandelt hat, wie *Hoogland* bereits vermutete.

Auch *Brieg* beschrieb ein Lebergewächs beim Schaf, in der rechten Leberhälfte.

Mikroskopisch war es ein Leberadenom, doch fehlt jede nähere Beschreibung.

### Betrachtungen über das Adenoma und Adenocarcinoma hepatocellulare haematoplasticum beim Schafe.

#### A. Das makroskopische Bild der Geschwülste.

Das grob anatomische Bild des Adenoms stimmt mit dem des Adenocarcinoms so sehr überein, daß man nicht ohne weiteres sagen kann, ob ein Gewächs gut- oder bösartig ist. Die meisten Gewächse sind ziemlich scharf umschrieben und in vielen Fällen von einer Bindegewebskapsel umgeben, die man als Teil der Capsula Glissoni ansehen muß. Mitunter liegt zwischen Gewächsgewebe und Kapsel an einigen Stellen ein schmaler Streifen atrophischen Lebergewebes, das sich durch seine dunkelbraune Farbe abhebt.

Zuweilen ist die Kapsel an der Oberfläche so dünn, daß die Farbe des Geschwulstgewebes durchschimmert, zuweilen aber auch so dick, daß man nur eine bläuliche oder milchweiße Farbe sieht. Die Kapsel kann an der Oberfläche mehr oder weniger stark vaskularisiert sein.

Die Gewächse sind stets unregelmäßig höckerig; ihre Konsistenz weicher als die des normalen Lebergewebes, nur dann nicht, wenn viel Bindegewebe vorhanden ist.

Auf dem Schnitt sieht man entweder eine ziemlich homogene Fläche, die über die Schnittfläche der Leber hervorquillt oder zahlreiche, verschieden große Knoten und Knötchen, aus denen sich das Gewächs aufbaut. Das Bindegewebsnetz steht mit der Gewächskapsel in Verbindung. Beim Fehlen regressiver Veränderungen liegen die größten Knoten zentral, die kleinsten peripher. Besteht jedoch zentraler Zerfall, bei dem dann auch Bindegewebsvermehrung auftritt, werden auch zentral sehr kleine Knoten gefunden (Cirrhosis).

Die Farbe ist sehr verschieden; sie kann sein: graurot und etwas marmoriert, grauweiß, graugelb, gelbweiß, zuweilen grünlich gefleckt, oft ähnelt sie der Farbe von Pankreasgewebe. Das Parenchym aller beschriebener Gewächse ist mehr oder weniger verfettet: die Schnittfläche sieht dadurch mattglänzend aus. In vereinzelten Fällen sieht man im Zentrum ausgedehnte Nekrose und Neubildung von Bindegewebe, die zuweilen so stark ist, daß die Geschwulst eine Einziehung zeigt. Auch sind ausgedehnte Blutungen zu beobachten, von denen einige sogar einen großen Teil des Gewächses einnehmen können und zu wahren Hämatomen werden. Wenn man makroskopisch nekrotische Teile sieht, kann man ziemlich sicher auf Bösartigkeit schließen, worauf auch die Blutungen hinweisen. Auch das Vorhandensein der kleinen Höcker in der Tumorkapsel kann man als Zeichen von Malignität ansprechen.

So gibt es wohl einige makroskopische Kennzeichen für Bösartigkeit; doch schließt das Fehlen dieser sie nicht aus.

Intrahepatische Metastasen fehlen meist. Bei einem Falle Metastasierung in den portalen Lymphknoten ohne intrahepatische Metastase; in einem anderen Falle eine intrahepatische Metastase. Gelegentlich Metastasierung durch ununterbrochenes Wachstum kleiner knotiger Sprossen.

Die Größe der Gewächse schwankt zwischen der einer Kartoffel (evtl. noch kleiner) und der eines Manneskopfes. Über den Umfang, den die Gewächse erreichen können, läßt sich jedoch mit Sicherheit wenig sagen, da die untersuchten Fälle stets von als „gesund“ geschlachteten Tieren stammten. Aus dem gleichen Grunde kann man auch nichts Sichereres über konstantes oder nichtkonstantes Vorkommen von Metastasen aussagen. Besonders hervorgehoben sei, daß das freie Lebergewebe keine krankhaften Veränderungen zeigt.

Im allgemeinen stimmen die makroskopischen Kennzeichen mit denen überein, die von *Siegenbeek van Heukelom*, *Goldzieher* und von *Bokay*, *Ribbert*, *Yamagiwa (Kika)* u. a. für gleichartige Gewächse beim Menschen mitgeteilt wurden. *Yamagiwa* gibt als Unterscheidungsmerkmal des Leberzellcarcinoms vom Gallengangcarcinom an: das Vorkommen intrahepatischer Metastasen neben einem größeren primären Gewächs. Dies trifft auch für einen unserer Fälle zu.

### B. Das mikroskopische Bild der Gewächse.

#### 1. Parenchym und Stroma.

Im Adenom und Adenocarcinom der Schafssleber kommen die gleichen mikroskopischen Bilder vor. In der Regel finden wir Parenchymzellen, die mit Leberzellen große Übereinstimmung zeigen, jedoch sind sie größer und ihr Plasma erscheint in mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparaten hellgefärbt. Sie können in 1–2 zelldicken Strängen angeordnet sein und bilden Balken, die auch in ihrer Länge normalen Leberzellbalken sehr ähneln; radiäre Anordnung fehlt aber fast immer. Zuweilen kommen auch sehr lange, sich gabelförmig verzweigende und anastomosierende Epithelstränge vor. Das Bild ist viel unregelmäßiger als in einer normalen Leber. Die schmalen Balken ähneln sehr denen der embryonalen Säugetierleber.

Sie können auch mehrere (z. B. 4–5) Zellen breit sein. Dann sieht man häufig ein anderes mit der Blutbildung zusammenhängendes Kennzeichen der embryonalen Leber: eigenartige Aushöhlungen in den Seitenflächen der Bälkchen. Diese Aushöhlungen lassen sich am besten mit Nischen in einer Mauer vergleichen, die Nischen haben sogar manchmal wieder eine Seitennische, so daß man zwei senkrecht aufeinander stehende Aushöhlungen im Bälkchen sehen kann.

Diese Gewächse mit typisch embryonalem Leberbau besitzen ein capilläres Stroma, das ein zierliches Netz bildet, in dessen Maschen die Epithelstränge und Bälkchen liegen. Dieses Stroma bildet Seitenzweige, Aussprossungen in die Nischen der Bälkchen, und zeigt so eine große Übereinstimmung mit der embryonalen Leber: denn auch hier stehen die Nischen im Zusammenhang mit der Blutbildung. Sie entstehen wahrscheinlich durch den Druck, den die Aussprossung des Gerüstes auf die Gewächszellen ausübt. Die Capillarlichtungen sind zuweilen sehr eng. Auch kommen, wie in der embryonalen Leber, weite Blutsinus vor. Sie liegen entweder ziemlich unmittelbar den Epithelsträngen an oder sind von ihnen durch eine sehr feine Fibrillenschicht getrennt. Diese Schicht ist bei mehrreihigen Zellbalken deutlicher, diese sind zuweilen strahlig um ein capillär gebautes weites Blutgefäß angeordnet und zeigen auf diese Weise starke Übereinstimmung mit den um die Zentralvene gelegenen Zellbalken im normalen Leberläppchen.

Oft sieht man in den Gewächsbälkchen ein sehr feines, auffallend scharf umgrenztes Kanälchen. Dergleichen Kanäle sind schon in Formalinpräparaten (Hämalaun-Eosin) recht deutlich zu sehen. Sie bilden sich zu Drüsenschläuchen um, untereinander anastomosierend. Die Weite der Lichtungen kann sehr verschieden sein, manchmal kann man sogar von cystischen Erweiterungen sprechen. Die Wände dieser Tubuli sind fast immer mit einem einschichtigen Epithel ausgekleidet, das manchmal mit dem umgebenden Stroma wie eine Papille in die Lichtung hineinragt. Auch hier hat das Stroma überall einen capillären Charakter, was von *Yamagiwa* als ein Beweis für die Abstammung dieser Gewächse von den Leberzellen angeführt wird.

Die tubulären Gebilde werden von den meisten Forschern mit übereinstimmenden Gebilden der embryonalen Leber verglichen; jedoch findet man sie dort niemals so ausgesprochen wie hier. Dort bleiben die Lichtungen der Röhrchen meist sehr eng, und man sieht höchstens 3—4 Zellen um eine capilläre Lichtung, wobei die Zellen kubisch bis mehr oder weniger zylindrisch sein können. In den Gewächsen dagegen kann man Röhrchen sehen, die von einer größeren Anzahl Zellen gebildet sind.

*Siegenbeek van Heukelom* beschreibt diese Tubuli und gibt schöne Abbildungen davon. Er hält sie für atypische Nachahmungen der Gallengänge und hat auch cystische Erweiterungen bei ihnen beobachtet. Doch hat er keine Verbindung zwischen ihnen und den Gallengängen festgestellt und hält sie für veränderte Leberzellen.

Es kommen Übergangsformen zwischen diesen Balken mit sehr feinem Lumen und den weiteren Röhren vor. Bei Serienschnitten sieht man sogar nicht selten, wie allmählich eine sehr feine Capillarlichtung sich erweitert, und so zum Drüsenschlauch wird.

Wie bereits angegeben, findet man diese feinen capillären Gebilde auch in den embryonalen Leberzellbalken, wenn von den capillären Gallengängen noch nichts zu sehen ist.

*Herxheimer* und *Fischer* lassen die tubulären Gebilde und die sog. „Rosetten“ der Gewächse aus Gallengangsepithel entstehen. Diese Annahme ist aber meiner Ansicht nach nicht genügend begründet, wenn man die Gewächsbilder mit denen aus der normalen Organogenese der Leber und vor allem auch mit denen der Vogelleber vergleicht.

Bei der embryonalen Leber sieht man zuerst solide Epithelstränge entstehen; diese haben den Charakter von Zellbalken und sind anfänglich aus einer einzigen Zellreihe aufgebaut. Später treten dann Zellbalken von der Dicke mehrerer Zellen auf. In ihnen sieht man sehr enge Lichtungen, Bilder, die in der Onkologie mit dem Namen „Rosetten“ bezeichnet werden, und die man auch postembryonal in der Vogelleber findet.

Die Leberstruktur der Vögel ist gut mit der der Säugetiere während bestimmter embryonaler Zeitpunkte zu vergleichen; sie ist jedoch übersichtlicher. Man sieht Bilder, die vollkommen mit den Tubuli und vor allem mit den capillären epithelialen Bildungen der Gewächse übereinstimmen. Daß die umkleidenden Zellen Leberepithelien sind, unterliegt keinem Zweifel.

Auch bei Leberzellhyperplasie treten sehr feine Capillaren zwischen den Leberzellen auf, Bilder, die ebenfalls sehr mit denen der Rosetten übereinstimmen.

*Herxheimer* sagt: die Leberzellen sind ontogenetisch aus den Gallengängen entstanden; dies ist auf Grund der Embryologie sicher unrichtig. Was den Bau der Gewächse anbelangt, sollen nach *Herxheimer* allgemeine pathologische Gründe dafür sprechen, daß die Tubuli die Ausgangsformen sind; diese sollen dann zu soliden Zellmassen werden. In den Metastasen findet man nämlich häufig eine trabekuläre oder ganz medulläre Anordnung der Epithelien. In den Metastasen fände man nun Formen, die am meisten vom Gewebstypus des Mutterbodens abweichen, wie *Fischer* bemerkte; daraus folgert *Herxheimer* (meiner Ansicht nach zu Unrecht): 1. die soliden Zellmassen stellen das End-, die Tubuli das frühere Stadium dar; 2. das Carcinom stammt nicht von den Leberzellen, sondern von den Gallengängen ab. Er fand denn auch bei beiden Durchwachslungen der Gefäße stets soliden und niemals tubulären Bau.

Das Argument *Fischers* scheint mir auch nicht ganz richtig. Metastasen aus einem bösartigen Gewächs brauchen nicht immer weiter von der Gewebsart des Mutterbodens abzuweichen als das primäre Gewächs. Man sieht häufig, wie gerade Metastasen einen deutlicheren organoiden Bau zeigen als das Primärgewächs. Manches primäre Hautcarcinom, das in der Struktur stark vom normalen Bau der Haut abweicht, bildet in den Lymphknoten eine Metastase mit viel reiferem Bild. Dasselbe beobachtet man in der Gruppe der malignen Mammagewächse. Das primäre Schilddrüsencarcinom des Hundes zeigt häufig ein sehr anaplastisches Bild, in dem Schilddrüsengewebe nicht oder nur sehr schwer zu erkennen ist; auch aus ihm können in den Lungen Metastasen mit deutlich alveolarer Struktur entstehen, in denen sogar Kolloid vorhanden sein kann. So fand ich auch in der Lymphdrüsenmetastase des zweiten Falles (s. d.) einen mit der des Gewächses ganz übereinstimmenden Bau. Da wir nun im Gewächs auf Bilder stoßen, denen wir Malignität zuschreiben können (in den medullären, perivasculären Teilen), müssen wir ein Entstehen der Metastase aus tubulären Teilen für unwahrscheinlich halten.

Auf diese Unwahrscheinlichkeit ist unter anderem von *Yamagiwa* hingewiesen; auch *Hoogland* hält die Ableitung von *Herxheimer* und

Fischer für sehr unwahrscheinlich. Hoogland stützt seine Ansicht auf die Tatsache, daß er die Übereinstimmung mit den Gallencapillaren der normalen Leber mit Hilfe der Gallencapillarfärbung von Schultze hat nachweisen können, was ich völlig bestätigen kann.

Die Färbung nach Mallory gibt nähere Einzelheiten über die Struktur der Zellbalken, Rosetten und Tubuli. Nicht allein die Bindegewebsfibrillen des Stroma nehmen bei dieser Färbung einen blauen Farbton an, sondern auch die Lumina, und zwar die der Trabekel, sowie die der weiteren Röhrchen werden scharf von blau gefärbten Linien begrenzt. Dadurch heben sich die Lumina häufig recht gut ab. Die Begrenzung des Lumens ist jedoch keine regelmäßig gebogene Linie, wie man nach der Färbung mit Hämalaun-Eosin annehmen sollte, sondern hat spitze Seitenzweige (Abb. 24). Das Lumen setzt sich zwischen den Epithelzellen fort, verengt sich und wird in den basalen Teilen der Geschwulstzellen ein einziges kleines Fädchen, das in das peritubuläre Stroma übergeht. Dergleichen Gebilde werden auch von Ribbert in seiner Geschwulstlehre beschrieben und abgebildet. Sie können nach ihm bis in die feinsten Seitenzweige mit Galle gefüllt sein und stimmen offensichtlich mit den normalen Gallencapillaren überein.

Das Stroma zeigt bei dieser Färbung auch Eigentümlichkeiten, die bei der Färbung mit Hämalaun-Eosin nicht herauskommen, wenigstens nicht so deutlich. Zunächst bemerkt man zwischen Blutcapillaren und Gewächsepithel ein sehr feines Reticulum aus feinen verschlungenen Fäden. Rings um das epithiale Gewebe — es sei ein Strang oder ein Tubulus — sieht man noch einen schmalen blauen Saum.

Von diesem Saume aus verläuft häufig ein dünner blauer Faden, der entweder aus dem capillaren Lumen einer sog. Rosette herauskommt, oder das Lumen eines ziemlich soliden, mehrzelligen Bälkchens begrenzt; zuweilen kan man diese Fäden ununterbrochen vom periepithelialen fibrillären Gewebe bis zu der blau gefärbten Innenauskleidung eines Tubulus verfolgen, in die es gleichsam übergeht. Es fragt sich, welcher Wert diesem Befunde zugemessen werden darf. Man wird nicht leicht eine Verbindung konstruieren wollen zwischen dem periepithelialen fibrillären Stroma und der Bildung der Lumina auf dem Wege über die Fibrillen, die dann zwischen den Epithelzellen durchdringen müßten. Man könnte annehmen, daß es „Kittleisten“ wären, die sich hier mit Mallory blau färben und daß das Ectoplasma der Leberzellen eine andere Zusammensetzung als das übrige Plasma und die Fähigkeit habe, sich mit Mallory blau zu färben. Doch spricht dagegen, daß dieser blaue Strich nicht zwischen allen Geschwulstzellen verläuft.

Die meisten Untersucher nehmen ohne weiteres an, daß im gegebenen Augenblick in dem soliden Epithelstrang ein capilläres Kanälchen entsteht, aus dem dann wieder tubuläre Gebilde entstehen, da

ja von der Epithelcapillare zum Tubulus zahlreiche Übergänge beobachtet werden. Bisher ist aber noch von keiner Seite die Frage aufgeworfen worden: wie läßt sich die Entstehung der kleinen Capillare, die dem Lumen der Rosette entspricht, erklären?

Hier drängt sich die Frage auf: besitzen die Capillaren eine eigene Wand oder nicht? Eine große Anzahl von Untersuchern leugnet das Vorkommen einer Wand bei Gallencapillaren; sie nehmen einfach an, jede Leberzelle habe eine rinnenförmige Aushöhlung, die gegenüber einer ebensolchen der angrenzenden Zelle läge und so mit ihr gemeinschaftlich einen kleinen Kanal bilde.

Nach *Hering* besitzen die Gallencapillaren keine eigene Wand, sondern die Leberzellen begrenzen ein zylindrisches Lumen.

Auch *Oppel* sagt, es sei keine eigene Wand vorhanden; die Oberfläche der Leberzelle aber zeige, wo sie die Capillare begrenzt, einen komplizierteren Bau in Verbindung mit der Gallensekretion in dem Lumen des Endganges.

Die meisten, die eine eigene Wand annehmen, betrachten diese als ein Differenzierungsprodukt des Leberzellenektoplasmas. *Reinke* nimmt jedoch eine Ausnahmestellung ein: er leitet die Gallencapillare vom Bindegewebe ab. Nach ihm ist jede Zelle von einer feinen Kapsel umgeben, die mit dem Bindegewebe in Verbindung steht und sich wie Bindegewebe färbt. Diese Bindegewebsmembranen umgeben die gesamte Leberzelle ebenso, wie die Membrana propria die ganze Drüse umgibt; sie bildet zugleich die Wand der Gallcapillaren. Die Bindegewebszellen, die diese Bildung zustande bringen, sind nach *Reinke* identisch mit den Zellen, die die Lymphscheide bilden (Lymphendothelzellen).

Inwieweit diese Auffassung richtig ist, mag dahingestellt sein; doch glaube ich, daß die Bilder, welche ich gesehen habe, für die Auffassung von *Reinke* sprechen, der einen Zusammenhang zwischen trabekulärem Bindegewebe (den Gitterfasern) und den Gallencapillaren angenommen hat.

Merkwürdig ist ferner noch ein Bild, das ich in einigen tubulären Gebilden zu sehen meinte und das wieder deutlicher in nach *Mallory* gefärbten Schnitten ist: sehr kurze Stäbchen an der an das Lumen grenzenden Seite der Epithelzellen. Wie bereits gesagt, ist das Lumen von einer schmalen blaugefärbten Schicht begrenzt; man sieht nun die kurzen Stäbchen aus dieser Schicht in das Lumen hineinragen. Eine positive Antwort auf die Frage: Haben wir es hier mit einer zur Zelle gehörigen Bildung zu tun oder mit einem durch Fixierung entstandenen Kunstprodukt?, kann ich nicht geben, um so mehr, als die Stäbchen nur dann zu sehen sind, wenn die Tubuli einen Inhalt haben. Dieser Inhalt füllt niemals die ganze Lichtung aus, sondern ist stets etwas von der Wand zurückgezogen. Die Möglichkeit scheint mir denn auch

nicht ausgeschlossen, daß bei der Retraktion ein Teil des Inhaltes an der Wand hängengeblieben ist in Form von kurzen Stäbchen. Diesen Befund erwähne ich deshalb, weil *Sokoloff* ein Leberadencarcinom mit Flimmerepithel beschrieben hat. Es handelte sich um ein Gewächs im rechten Leberlappen eines Mannes mit intrahepatischen Metastasen, Metastasen in portalen Lymphknoten und im Bauchfell. Das Gewächs zeigte tubulären Bau; die Tubuli waren aus ungleichmäßigen, mit Stäbchen bedeckten Epithelzellen aufgebaut. Auf Grund der Tatsache, daß in der Leber Cysten vorkommen können, die mit Flimmerepithel bedeckt sind, nimmt *Sokoloff* an, daß es ein primäres Gewächs sei. Er hält 3 Entstehungsarten für möglich: 1. aus versprengten Keimen oder vielleicht versprengten Organen; 2. aus Leberzellen; 3. aus Gallengangsepithel. Es ist aber noch sehr die Frage, ob nicht irgendwo anders außerhalb der Leber ein primäres Gewächs zu finden gewesen wäre, um so mehr, als *Kaufmann* diesen Fall als ein *Unikum* beschreibt und die von *Sokoloff* beigegebenen Bilder gar keine Ähnlichkeit mit den bisher bekannten Formen des primären Lebercarcinoms zeigen.

Diese Gewächse verlieren ihren reifen, organoiden Bau, wenn sie bösartige Eigenschaften erhalten. Am deutlichsten sieht man das in den soliden Epithelsträngen, die zuweilen zu ausgedehnten Feldern epithelialen Wachstums werden können, in denen man viele Kernteilungsfiguren findet. Es entsteht das typische Bild des Carcinoma medullare. Hier fehlt die *harmonische Zusammenfügung* von Epithel und Stroma, wie man es im Adenom findet. Das Gleichgewicht zwischen Epithel und Stroma ist völlig zugunsten des Epithels verschoben. Trotzdem sieht man im Bau dieser medullaren Bildungen noch häufig Zellbalken als Grundform. Während man in einigen gutartigen Teilen mehrere Zellen mit breiten Bälkchen findet, die wie in den normalen Leberinseln radiär um ein Blutgefäß angeordnet sind, kann man in den bösartig veränderten Teilen ebenfalls radiäre Anordnung um ein Blutgefäß sehen, doch mit dem Unterschied, daß die Epithelzellreihen ganz aneinander liegen, ohne durch Capillaren getrennt zu sein. Hier sieht man, wie das Gleichgewicht zwischen Epithel und Stroma zugunsten des Epithels gestört ist. Die strahlig geordneten Epithelmassen werden von dem einzelnen Blutgefäß aus ernährt; dieser Schluß stützt sich auf die Tatsache, daß die Zellagen, die am dichtesten beim Blutgefäß liegen, unter den günstigsten Bedingungen leben, während die mehr peripheren Zellagen ein stets zunehmendes Maß von Regression *in Form starker Verfettung* zeigen und schließlich in Nekrose übergehen.

## 2. Die Blutbildung in den Gewächsen.

Über die Blutbildung in Lebergewächsen wurden im Verlauf der letzten Jahre verschiedene Mitteilungen gemacht. Diese betrafen

aber fast ausschließlich angiomaartige Neubildungen, wobei die Blutbildung stets einen mehr oder weniger atypischen Charakter hatte.

Die eigenartigen Erscheinungen bei der Blutbildung in Gewächsen vermitteln uns eine tiefere Einsicht in die Biologie und geben uns zugleich Gelegenheit, die Blutbildung zu studieren. Dabei hat man noch den Vorteil, daß man meist an ein und demselben Gewächs alle Stadien der Blutbildung untersuchen kann, während zur Erforschung der Blutbildung in der embryonalen Säugetierleber sicherlich eine ganze Reihe von Embryonen verschiedenen Alters nötig wäre.

Dies veranlaßte mich, das Lebergewächs beim Schaf auch vom hämatologischen Standpunkte aus zu untersuchen.

Wie schon gesagt, sind die Gewächsstukturen übersichtlicher als die der embryonalen Leber; dadurch hat man weniger Schwierigkeiten bei der Deutung der verschiedenen Bilder, Schwierigkeiten, welche die Ursache der oft gerade entgegengesetzten Auffassungen gewesen sind.

Zunächst erhebt sich die Frage, ob man die Schlußfolgerungen aus dem Studium der Blutbildung in diesen Gewächsen auf die Blutbildung der embryonalen Leber anwenden darf. Vergleiche der Leber von Schafembryonen in verschiedenen Entwicklungsstadien und das Studium der einschlägigen Literatur haben mich zu der Überzeugung gebracht, daß zwischen diesen beiden Blutbildungsprozessen weitgehende Übereinstimmungen bestehen:

Eine Frage hängt eng damit zusammen: Wie verhält sich die Blutbildung zum Ganzen des Gewächses? Muß man die Blutbildung als einen Gewächsbestandteil ansehen im Sinne des Anteiles einer Mischgeschwulst oder können wir sie mit dem Funktionsprodukt eines Organs vergleichen, das sich nur dann bildet, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind?

Wir haben gesehen, daß die Blutbildung am deutlichsten in den Adenomen und in den adenomatösen Teilen des Adenocarcinoms der Leber auftritt. In den carcinomatösen Teilen oder da, wo der Anfang einer Carcinombildung zu vermuten ist, fehlt die Blutbildung ganz, ebenso in den Metastasen. Hieraus kann man schließen: Blut wird gebildet, wenn gewissermaßen ein biologischer Gleichgewichtszustand zwischen Epithel und Stroma besteht; nur dann kann sich die blutbildende Fähigkeit des Stromas auswirken. Die Blutbildung in diesen Gewächsen ist denn auch keine neoplastische Bildung sui generis, sondern sie muß als Äußerung einer Symbiose zwischen Epithel und Stroma angesehen werden. Diese Symbiose verschwindet, wenn durch Bösartigkeit eines Anteiles (des Epithels) das Gleichgewicht gestört wird.

Das Studium der verschiedenen Gewächse veranlaßte mich zu der Annahme, daß die Mutterzelle der roten Blutzellen aus der *Endothelzelle* entsteht, dadurch, daß sie sich umwandelt und von der Gefäßwand

frei macht. Man könnte von einer Endothelzelle sprechen, die ihren Kern nicht nach der Seite des Gefäßlumens gerichtet hat, sondern der Außenseite zu. Diese Zellen werden vieleckig, ihr Plasma zeigt in Giemsapräparaten basophile Färbung, und ihr Kern besteht aus einem durchsichtigen Karyoplasma, in dem das Chromatin in Fäden und Klümpchen geordnet ist. Die Zellen haben eine größte Abmessung von 8—9  $\mu$ , während die längste Achse des meist oval bis runden Kernes 6  $\mu$  beträgt. Oft sieht man ganze Gruppen in einer Bälkchenweise, die ganz aus diesen Mutterzellen bestehen. Durch Mitose entstehen aus der Mutterzelle Zellen von kleinerem Ausmaße, aber ebenfalls noch mit basophilem Protoplasma und polygonaler Form. Die größten sind 6—7  $\mu$  groß, der meist runde bis ovale Kern mißt 5,25  $\mu$ . Diese zeigen einen grundsätzlichen Unterschied mit der erstbeschriebenen Zelle: sie besitzen ein beträchtlich weniger durchscheinendes Karyoplasma. Wir sehen sie häufig in Mitosen, wobei die groben, dunkel gefärbten Chromosomen auffallen. Man trifft unter diesen Zellen solche mit eosinophilem Plasma und dunkel gefärbten Kernen an. Hier nähern wir uns mehr dem Typus des Erythroblasten, der auch oft noch schöne Kernteilungen zeigt. Schließlich entsteht hieraus die rote Blutzelle; in ihr ist noch ein pyknotisches rotes Kernchen zu sehen, das oft als Ganzes in der Zelle aufgelöst wird oder erst in Rhexis, dann in Lysis übergeht.

Außer den roten Blutzellen entsteht aus den Mutterzellen noch eine andere Zellart: das Protoplasma der Hämogonie beginnt eine eosinophile Körnung zu zeigen, während die Form anfänglich noch die gleiche bleibt. Das Chromatin liegt bei diesen acidophilen Zellen häufig in Körnern am Rande und in kleineren Klumpen mehr im Zentrum des Kernes. Manchmal sieht man in einer Zelle 2 Kerne von dunklerer Farbe. Häufig auch zeigt der Kern eine Einbuchtung. Es liegt sehr nahe, hier eine Entstehung eosinophiler Leukocyten anzunehmen, es würden dann für die Leukocyten eine geringere Zahl aufeinanderfolgender Verwandlungen nötig sein als für die roten Blutzellen. Die Gefäßwandzelle differenziert sich, teilt sich und wird zum Leukocyt, während zur Entstehung der roten Blutzelle mehrere Zellteilungen nötig werden.

Wichtig ist die Tatsache, daß auch in den Gewächsen die roten Blutzellen und die eosinophilen Leukocyten die gleiche Mutterzelle haben — die Hämogonie —, wie auch von vielen Untersuchern bei der Blutbildung in der embryonalen Leber behauptet wird.

Neben den genannten Zellen kommen noch Riesenzellen in den Gewächsen vor, die ebenso wie die blutbildenden Teile extracapillär liegen. Auch sie stammen von den Endothelzellen ab. In Geschwulstpräparaten kann man die verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung

sehr gut beobachten. Der Kern der Endothelzelle, der dem Epithel zugekehrt ist, beginnt stark zu hypertrophieren und wird zum Riesen-kern. Durch Verwandlung und amitotische Kernteilung werden diese Zellen manchmal mehrkernig, häufig aber erweckt auch nur eine starke Einschnürung an verschiedenen Stellen den Anschein der Vielkernigkeit.

In den Lichtungen der Capillaren findet man niemals kernhaltige rote Blutzellen. Das periphere Blut, das in einem Falle untersucht worden ist, zeigte keine Abweichung von der Norm.

Es scheint mir nicht ohne Interesse, die hier kurz wiedergegebenen Auffassungen mit den wichtigsten Veröffentlichungen zu vergleichen, die über die Blutbildung in der embryonalen Leber der Säugetiere erschienen sind.

Wir können dabei die übersichtliche Einteilung von *Max Aron* als Leitfaden nehmen.

Er gibt eine Einteilung in 2 Gruppen, die wieder unterteilt werden:

I. Die Blutzellen sind aus extrahepatischen Zellen entstanden (*allochthone Theorie*).

a) Die Blutzellen entstehen in der *Area vasculosa* und werden durch den Blutstrom in die Leber gebracht (*v. d. Stricht, v. Kostanecki, Solly, Parat u. a.*).

b) Die Mutterzelle der Blutzellen ist eine Wanderzelle, die entweder in die Zirkulation oder in das Bindegewebe der Leberanlage gekommen ist (*Saxer, Askanazy*).

c) Die Blutzellen werden abgeleitet von den Wanderzellen, die aus dem Mesenchym des Septum transversum stammen (*Maximow*).

II. Die Blutzellen werden von Gebilden abgeleitet, die der Leberanlage eigentlich sind (*autochthone Theorie*).

A. Die Blutzellen entstehen aus dem *vasculären Endothel*:

a) entweder direkt aus den Endothelzellen (*M. B. Schmidt, Jost, Schridde, Lobenhoffer*),

b) oder durch vorhergehende Umbildung der Endothelzellen in Riesenzellen, aus denen die roten Blutzellen entstehen (*Neumann 1874, Kuborn*).

B. Die Blutzellen werden hergeleitet von den Mesenchymzellen der Leber-anlage (*Mollier, Neumann 1914*).

C. Die Blutzellen werden abgeleitet von den Leberzellen (*Janosik, Max Aron*).

#### *I. Allochthone Theorien.*

a) Die roten Blutzellen werden abgeleitet von in die Leber eingewanderten oder eingeschwemmten Zellen, die aus der *Vena umbilicalis* stammen.

Zunächst muß bemerkt werden, daß die Gewächse sich unter anderen Bedin-gungen befinden wie die embryonale Leber, die während eines bestimmten keimes-geschichtlichen Zeitabschnittes von dem Blut aus der *Area vasculosa* beeinflußt wird. Wo wir es nach *Ribbert* bei Gewächsen mit in sich abgeschlossenen Bildungen zu tun haben, können wir bei der Blutbildung von vornherein eine Einführung von primordialen Blutzellen, die sich an bestimmten typischen Stellen weiter entwickeln könnten, ausschließen. Man müßte ja dann auch irgendwo in den Leber und vielleicht in anderen Organen diese Zellen vermuten können. Das einzige, was man sich noch denken könnte, wäre, daß während des embryonalen Lebens sich ein Teil der Leber mit Mesenchym und Blutgefäßen isoliert habe; in den Blutgefäßen seien Blutzellen, die (nach allochthonen Ansichten) aus der *Area vasculosa* stammen; aus diesem allem sei die Geschwulst entstanden.

Diese Vermutung erscheint sehr unwahrscheinlich, denn ich habe in den Capillaren niemals primitive Blutzellen angetroffen. Wir müssen für die Blutbildung

in den Gewächsen eine lokale Entstehung annehmen, wie sich aus der Beschreibung der besonderen Fälle ergibt. Aber damit wird zu gleicher Zeit die Auffassung abgelehnt, daß die roten Blutzellen durch Einfuhr primitiver Zellen in die embryonale Leber entstanden seien. Wir haben in den Gewächsen gewissermaßen eine experimentelle Blutbildung vor uns, wobei jede etwaige Einfuhr von primordialen Blutzellen ausgeschlossen ist. Diese Blutbildung weist darauf hin, daß auch in der embryonalen Leber an Einfuhr nicht gedacht zu werden braucht. Ich glaube deswegen auch nicht zu weit zu gehen, wenn ich auf Grund dessen, was ich in den Gewächsen habe feststellen können, alle Theorien für unrichtig halte, nach denen die Blutbildung in der embryonalen Säugetierleber aus importierten primitiven Blutzellen entsteht, wie das *van der Stricht*, *von Kostanecki*, *Parat* und *Jolly* angenommen haben.

b) *Die Blutzellen entstehen aus Wanderzellen (Saxer), die in der Zirkulation oder im Bindegewebe der Leberanlage vorhanden sind (Askanazy).*

Die Auffassung, daß die Blutbildung von primären Wanderzellen ausgeht, die aus einer gemeinschaftlichen Anlage von Blut und Gefäßen stammen (wie es *Saxer* annimmt), scheint unannehmbar, weil sie im Widerspruch mit der örtlichen Entstehung von Blut in der embryonalen Leber steht.

c) *Die Blutzellen werden abgeleitet von Wanderzellen, die aus dem Mesenchym des Septum transversum stammen.*

*Maximow* steht in der Mitte zwischen den Anhängern der allochthonen und der autochthonen Theorie. Im Mesenchym des Septum transversum, in dem sich die Leberbälkchen entwickeln, sieht er „Wanderlymphocyten“ mit verzweigtem Protoplasma und amöboidem Charakter; sie stimmen mit den primären Wanderzellen von *Saxer* überein, entstehen aber nach ihm durch Umbildung aus den Mesenchymzellen. In der Leber liegen sie zwischen Endothelwand und Leberzellen. Aus diesen Wanderzellen entstehen nun „echte Lymphocyten“, die mit den Homogenen von *Mollier* übereinstimmen. *Maximow* sieht jedoch auch Bilder, die ihn glauben ließen, die Endothelzellen selbst gingen in Lymphocyten über. Er leugnet diese Möglichkeit, meiner Ansicht nach mit Recht, nicht, da nach ihm ja beide Zellarten gleichen Ursprung haben. Aus der Tatsache, daß *Maximow* glaubt, Bilder gesehen zu haben, die eine Entstehung aus Endothelzellen vermuten lassen, schließe ich, daß ihm seine Präparate keine völlige Sicherheit gaben. Ich fühle mich aber andererseits nicht berechtigt, auf Grund meiner Erfahrungen bei Gewächsen Mesenchymzellen als etwaige Stammzellen für rote Blutzellen und die Zellen der myeloiden Reihe auszuschließen, um so mehr, als schon öfter die Mesenchymzellen als Stammzellen aller Blutzellen angesehen worden sind (*Dantschakoff*). *Maximow* hält auch eine intracapilläre Blutbildung für möglich aus Lymphocyten, die sich zu Megaloblasten und roten Blutzellen umbilden. Außer roten Blutzellen entstehen aus den „großen Lymphocyten“ Myelocyten mit amphophilen und acidophilen Granulierungen, ja sogar die Megakaryocyten. Läßt man die intravasculäre Blutbildung und zugleich die Entstehung der großen Lymphocyten aus Mesenchymzellen außer Betracht, so stimmen meine Beobachtungen bei Gewächsen ganz mit denen von *Maximow* überein.

## II. Autochthone Theorien.

A. Die Blutzellen entstehen aus dem Gefäßendothel.

a) *Neumann* und auch *Kuborn* sind der Ansicht, daß die Endothelzellen die eigentlichen Mutterzellen der roten Blutzellen sind. Sie denken sich den Vorgang so, daß die Endothelzellen der Capillaren sehr an Größe zunehmen und zu Riesenzytellen werden; dann verdichte sich das Plasma, und es werden in ihm rote Blutzellen gebildet, die später frei werden und in den Kreislauf gelangen. Ohne Zweifel haben die Untersucher hier Blutbildung mit Phagocytose verwechselt.

b) *M. B. Schmidt* meint, daß die Endothelzellen der Capillaren nach dem Lumen und nach der Außenseite zu Blutzellen bilden können, und zwar rote und weiße. Die 1. Differenzierung läßt weiße entstehen, aus denen sich dann die roten entwickeln. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß die sog. intracapilläre Blutbildung tatsächlich wie bei *van der Stricht, Kostanecki* u. a. eine Proliferation ist.

*Jost*, der die Blutbildung in der embryonalen Leber bei Rind und Schaf untersuchte, meint, daß diese ganz intracapillär durch Umbildung von Endothelzellen ablaufe; diese Auffassung scheint auf Grund meiner Beobachtungen ganz unrichtig. Dagegen leiten *Schriddé* und *Lobenhoffer* die Blutzellen extracapillär von den Endothelzellen ab. Die roten Blutzellen und die Zellen der myeloiden Reihe haben nach *Schriddé* und *Lobenhoffer* eine andere Mutterzelle, die sich aus dem Endothel entwickelt. Nach *Schmidt* und *Lobenhoffer* bildet sich um die extracapillären Blutgruppen eine kleine endothiale Wand, was ich bei Gewächsen niemals gesehen habe.

*B. Die Blutzellen werden von den Mesenchymzellen in der Leberanlage abgeleitet.*

Einer der bedeutendsten Untersucher der Blutbildung in der embryonalen Säugetierleber ist *Mollier*, dessen Nomenklatur der verschiedenen Zellen in der Blutbildungsreihe von vielen wegen ihrer Übersichtlichkeit übernommen worden ist.

*Mollier* kommt eigentlich *Maximow* sehr nahe. Er läßt nämlich seine Hämogonien auch durch Differenzierung aus Mesenchymzellen entstehen. *Neumann*, der 1874 die roten Blutzellen von den Riesenzellen ableitete, schloß sich später den Auffassungen *Molliers* an.

*C. Die Blutzellen werden von den Leberzellen abgeleitet.*

Eine sehr abweichende Auffassung von der Entstehung der roten Blutzellen in der Embryonenleber hat *Janosik* (1902) geäußert; er hielt die Kontinuität der Leberzellbälkchen mit den Blutzellen genügend stark, um einen entodermalen Ursprung der Blutzellen anzunehmen; dieser müßte also dann naturgemäß extracapillär sein. Diese Auffassung blieb bis 1922 vereinzelt, bis *Aron* sie auf Grund seiner Untersuchungen bei Embryonen von Mensch, Schaf und Schwein wieder aufgriff.

Während die meisten Untersucher die Blutbildung aus mesodermalen Elementen ableiten, macht *Aron* hier eine Ausnahme; seiner Ansicht nach entsteht sie aus entodermalen Elementen, nämlich aus den Leberzellen. Er legt in diesem Zusammenhange auf die dunklen und hellen Leberzellen (*cellules foncées et cellules claires*) besonderen Wert und schreibt den „*cellules claires*“ eine besondere Rolle bei der Bildung der Mutterzelle, aus der die roten Blutzellen entstehen, zu.

Aber außer den roten Blutzellen sollen auch die Zellen der myeloiden Reihe aus diesen Mutterzellen entstehen. Durch Differenzierung des Protoplasmas entsteht die Mutterzelle aus der hellen Leberzelle, wovon *Aron* eine ausführliche Beschreibung gibt.

Die so gebildeten Hämogonien — um bei der Benennung nach *Mollier* zu bleiben — treten zuweilen gesondert auf, zuweilen auch als „amas hématopoétique“, in denen ein großer Teil der Leberbälkchen sich auflöst. Demnach wäre die Leber mit einer holokrinen Drüse zu vergleichen.

*Arons* Abbildungen und auch seine Ausführungen haben etwas Überzeugendes.

Doch sprachen die Untersuchungen über Blutbildung an Gewächsen und auch an einer Reihe von Schafembryonen dagegen.

Auch von anderer Seite hat es nicht an Kritik der Aronschen Arbeit gefehlt. *Jolly* erklärte die Ableitung von *Aron* für einfach unannehmbar, ohne aber dieses Urteil näher zu begründen.

*Peyron*, der anfänglich durch *Aron* überzeugt war, nahm bald wieder einen der klassischen Standpunkte an.

Die Schlußfolgerungen, zu denen ich durch das Studium der Blutbildung in den Lebergewächsen bei Schaf und Rind gekommen bin, sind:

1. *Man muß die Blutbildung in den Lebergewächsen als eine örtliche Bildung ansehen, die mit von außen eingeführten Stammzellen in keiner Verbindung steht.*
2. *Die Blutbildung in der embryonalen Säugetierleber ist ebenfalls örtlich, wie sich aus der großen Übereinstimmung mit der Blutbildung in den Gewächsen ergibt.*
3. *Die Blutbildung geht von den mesenchymalen Zellen (hier von den Endothelzellen) und nicht von den Epithelzellen aus.*
4. *Die Blutbildung im primären hepatocellulären Adenom und Adenocarcinom muß als Äußerung einer gewissen Symbiose von Epithel und Stroma angesehen werden und nicht als neoplastische Bildung eigner Art.*

#### *Blutbildung in anderen Gewächsen.*

Bezüglich der Blutbildung in anderen Gewächsen sei auf die Arbeiten von Hommerich, B. Fischer, Kahle, Schönberg, Falkowsky, Peyron, Corsy et Surmont, Peyron, Corsy-Liermont, Robert et Gleize-Rambal, Heyiro Nahayama, Ménétrier, Peyron et Madame Bertrand-Fontaine verwiesen.

Bei den von diesen Forschern erwähnten, größtenteils endothelialen Gewächsen muß man die Blutbildung von einem anderen Standpunkt betrachten wie die Blutbildung bei primären Leberadenomen oder Adenocarcinomen. Bei den blutbildenden Angiosarkomen z. B. ist das Muttergewebe der Blutbildung der wesentlichste Bestandteil des Gewächses selbst, so daß man die Blutbildung als einen Wucherungsprozeß dieses Muttergewebes ansehen kann. Das Leberepithel spielt bei der Blutbildung dieser Gewebe keine Rolle. Reizvoll wäre es, in diesem Zusammenhange zu erfahren, ob auch in etwaigen extrahepatischen Metastasen ebenfalls Blutbildung auftritt. Es erhebt sich die Frage, ob die Blutbildung bei Gewächsen, bei denen das neoplastische Gewebe im engeren Sinne selbst Muttergewebe für die Blutbildung ist, auch als Gewächs anzusehen ist, oder ob im Falle der Bösartigkeit, die für beinah alle diese Gewächse anzunehmen ist, jedes einzelne Differenzierungsprodukt bösartige Eigenschaften besitzen kann. Dann wäre eine Entstehung der Leukämie denkbar auch ohne eigentliche Gewächsbildung.

Bei den hämatoplastischen, epithelialen Lebergewächsen sind die Verhältnisse gerade umgekehrt; hier ist das epithiale Element als das eigentliche Gewächsgewebe anzusehen und die Blutbildung ist mit der physiologischen Blutbildung der embryonalen Leber zu vergleichen.

In der Tierpathologie kennen wir Knochengewächse in der Mamma des Hundes, in denen Knochenmarksbildung gefunden wurde. Das gleiche können wir bei der Pachymeningitis ossificans des Hundes antreffen, die nach Jost nicht als ein Entzündungsprozeß, sondern als Choristom aufzufassen ist.

#### **Die Entstehung der primären hämatoplastischen Leberzelladenome und -adenocarcinome.**

Bei der Beurteilung der Entstehung der primären blutbildenden Lebergewächse kann man nicht vorsichtig genug sein. Beobachtungen, die anfangs stark für die embryonale Entstehung zu sprechen schienen,

erwiesen sich später als unsicher. Auch findet man keine nennenswerte Stütze für diese Auffassung in vergleichenden Studien gleichartiger Gewächse beim Menschen. Hier jedenfalls haben die primären parenchymatösen Lebercarcinome und auch -adenome vermutlich keinen gemeinsamen Ursprung. Hier scheinen die meisten Gewächse mit Lebercirrhose gepaart zu sein und meistens nicht vor einem bestimmten, ziemlich hohen Lebensalter aufzutreten (*Siegenbeek van Heukelom, Polak, Daniels, Yamagiwa, Snyders und Straub u. a.*). *Yamagiwa* glaubt, daß diese Gewächse aus Lebercirrhose entstehen. Der Entwicklungs-gang wäre dann: Lebercirrhose, höckerige Hyperplasie, Adenom, Adenocarcinom usw. Die höckerige Hyperplasie soll hier fast stets das Muttergewebe bilden, aus dem der parenchymatöse Leberkrebs entsteht. *Snyders* und *Straub* gehen etwas weiter in ihrer Annahme: der krebserregende Reiz kann auch Lebercirrhose zur Folge haben und daraus entsteht dann das Carcinom. So erklären sie das Entstehen des Carcinoms ohne Cirrhose, wobei der Reiz so schnell wirkt, daß zum Auftreten von Cirrhose keine Zeit mehr bliebe und das Carcinom direkt entstünde. Sie halten am Parallelismus von Carcinom und Cirrhose fest, vor allem auch deswegen, weil sie in einer augenscheinlich normalen Leber mit Carcinom mikroskopisch cirrhotische Veränderungen fanden.

*Blumenberg* erklärt die Entstehung eines Carcinoms ohne Cirrhose aus einer örtlichen Verletzung, die eine reparative Wucherung von Leberzellen veranlaßte (primäre luetische Läsion). *Yamagiwa* und *Kika* dagegen erklären bei einem Fall von Adenocarcinom bei einem 20jährigen Manne die Entwicklung aus einer embryonalen Anlage heraus. Auch die Fälle bei Kindern erklären sie aus der gleichen embryonalen Anlage. Die große Mehrheit der Fälle aber beruht jedoch nach ihnen auf hyperplastischen Bildungen, sind also hyperplaseogene Gewächse im Sinne von *Schwalbe*. Für diese Auffassung der Geschwulst-entstehung beim Menschen läßt sich viel sagen, vor allem, wenn man den statistischen Angaben über das gleichzeitige Vorkommen von primärem Lebercarcinom und Cirrhose nachgeht.

Doch gibt es auch Forscher, die trotz des gleichzeitigen Vorkommens von Cirrhose und Carcinom eine embryonale Anlage für jedes Lebensalter annehmen. So hat kürzlich noch *Hans Rosenbusch*, gestützt auf die Theorie von *Shaper* und *Cohen*, die Ansicht vertreten, daß diese Gewächse aus indifferenzierten embryonalen Zellen (Indifferenzzonen von *Shaper* und *Cohen*) entstünden, wodurch gleichzeitig die multi-zentrische Entstehung eine ungezwungene Erklärung finden würde.

*Ribbert* glaubt, daß die Gewächse aus Entzündungen und Cirrhose entstehen, weniger häufig aus embryonalen Störungen.

Schließlich muß man meines Erachtens auch mit der Möglichkeit rechnen, daß die Cirrhose eine Folgeerscheinung des Carcinoms ist.

Wenn nun die Erscheinungen von Cirrhose und Entzündung oder überhaupt jede pathologische Veränderung im gewächsfreien Lebergewebe fehlen, müssen wir nach einer anderen Entstehung suchen. Die meisten Forscher nehmen denn auch ohne weiteres eine embryonale Entstehung an, die, so lockend sie auch für unsere Vorstellung sein mag, meist doch nur von theoretischem Werte ist. Hat man einmal ein mit bloßem Auge sichtbares Gewächs vor sich, dann kann man doch wenig mit Sicherheit über seine erste Anlage aussagen, und alles, was aus morphologischer Betrachtung heraus über seine Entstehung mitgeteilt wird, ist nur Hypothese.

Die Schafe, bei denen die Lebergewächse gefunden wurden, waren alle noch jung ( $1-1\frac{1}{2}$  Jahre alt). Der Gedanke an einen embryonalen Ursprung der Gewächse liegt in Anbetracht des jugendlichen Lebensalters sehr nahe, obschon gerade bei jugendlichen Individuen die Krebsentwicklung außerordentlich schnell verlaufen kann (*Philipp, Mieremet, Snyders und Straub*). *Philipp* gibt an, daß der Krankheitsverlauf 5 Wochen bis 8 Jahre dauern könne. Er meint, daß zur Entstehung der Geschwulst bei Kindern die Reiztheorie die größte Bedeutung habe und begründet seine Ansicht auf die Tatsache, daß man in den Krankengeschichten mehrfach Traumen mit der Entstehung des Gewächses in Verbindung bringt.

Das Fehlen von Cirrhose und von Parasiten, z. B. des so häufig in der Schafsleber vorkommende *Distomum hepaticum*, veranlaßt mich, die Möglichkeit hyperphaseogenen Entstehens auszuschließen.

Wenn ich einem embryonalen Ursprung die größte Wahrscheinlichkeit zuerkenne, glaube ich, dafür einige Gründe anführen zu können, die im Zusammenhang miteinander stehen:

- a) das jugendliche Lebensalter der Schafe;
- b) den histologischen Bau, in dem besonders die Blutbildung wichtig ist;
- c) die Lokalisation.

Der histologische Bau an sich braucht, wie wir schon gesehen haben, noch kein Beweisstück zu sein. Zellbälkchen mit Nischen machen aber eine Ausnahme; sie werden, soweit mir bekannt, bei gleichartigen Gewächsen des Menschen nicht besonders beschrieben. Sie weisen auf embryonalen Bau und stehen in embryonalen Lebern in Beziehung zur Blutbildung.

Extramedulläre Blutbildung sieht man bei verschiedenen Vorgängen des erwachsenen Körpers. An Krankheiten, bei denen man extramedulläre Blutbildung findet, seien genannt: verschiedene Anämien, kachektische Zustände (z. B. im Verband mit Carcinom), Vergiftungen (experimentelle). Diese Blutbildung kann dann außer in der Leber auch in der Niere oder Nebenniere stattfinden. In der Leber liegen

die Blutbildungsherde dann meist in Form von periportalen Infiltraten (*M. B. Schmidt*), in den Nieren um die Blutgefäße an der Grenze von Mark und Rinde (*Goormaghtigh, Schridde, Kratzeisen* und *Ballhorn*), in der Nebenniere im Capillarlumen (*Ssyssojew*) in den Peyerschen Haufen (*Latta*). Weiterhin findet man Blutbildung in Angiomen der Leber (Mensch).

Es fällt bei den meisten dieser Krankheiten auf, daß die Blutbildung sich in den Lumina der Blutgefäße abspielt.

Das Kennzeichnende bei den primären Lebergewächsen des Schafes und des Rindes dagegen ist die extracapilläre Blutbildung, die durchaus mit der in der embryonalen Leber übereinstimmt.

Was die Lokalisation der Gewächse anlangt, so ist es auffallend, daß sie in den 6 von mir untersuchten Fällen stets im rechten Leberlappen vorkamen. Hierbei muß dann unter rechter Leberhälfte der rechte Teil der frühembryonalen Leber verstanden werden. Nach den Abbildungen bei *Kitt* und *Joest* waren auch derartige Gewächse im rechten Leberlappen lokalisiert. Ein gleichartiges Gewächs in der Leber eines Rehes (*Dietrich*) lag ebenfalls im rechten Leberlappen. Nebenbei sei bemerkt, daß *Dietrich* im interstitiellen Gewebe dieses Gewächses reichlich kleine Anhäufungen von meist mononukleären Leukozyten gesehen hat. Diese Zellanhäufungen lassen in Anbetracht der Befunde in der Schafsleber vermuten, daß wir es auch hier mit Blutbildung zu tun haben.

*Trotter* gibt an, daß die Lebergewächse beim Schaf wie auch beim Rind in einem beliebigen Teile der Leber vorkommen könne. *Trotter* hat diese Frage aber nur gestreift.

*Snyders* und *Straub* geben für das Vorkommen der Gewächse in der rechten und linken Leberhälfte ein Verhältnis von 3 : 1 an. Wir dürfen daraus wohl auf eine gewisse Neigung der rechten Leberhälfte für die Entwicklung des Adenoms bzw. Adenocarcinoms schließen.\*

Die Lokalisation der Schafsgewächse war von der Visceralseite der Leber aus gesehen folgendermaßen:

1. Fall: im rechten Leberlappen; rechts der Gallenblase, ventral.
2. Fall: im rechten Leberlappen, der ventrale Teil um die Gallenblase herumgreifend.
3. Fall: im rechten Leberlappen links von der Gallenblase, zwischen dieser und der Incisura umbilicalis.
4. Fall: im rechten Leberlappen, basaler Teil des Processus caudatus und lobus caudatus.
5. Fall: im rechten Leberlappen, dorsal.
6. Fall: im rechten Leberlappen, wie im dritten Fall.

Zwischen der Lage der Gewächse und dem Verlauf der Hauptstämme der Vena hepatica besteht wahrscheinlich ein gewisser Zusammenhang.

Ständig findet man 6 solcher Stämme, mit deren Hilfe man die Lage der Gewächse genau bestimmen kann. Man findet dann für Fall 3 und 6 tatsächlich eine völlig gleiche Lage: es werden beide Gewächse rechts unmittelbar begrenzt vom 3. Stamm der linken Vena hepatica. Im 4. Fall wird das Gewächs unmittelbar von dem 6. Stamm begrenzt, der das Blut des Processus caudatus zur Vena cava posterior führt. Die Gewächse 1, 2 und 5 gehören alle mehr oder weniger deutlich zu den Gebieten des 4. oder 5. Stammes der Vena hepatica.

Ohne einen künstlichen Zusammenhang zwischen Gewächsentstehung und Entwicklung der Leberblutgefäße herstellen zu wollen, darf man hier doch an die Möglichkeit einer Entwicklungsstörung denken, an eine Dysontogenie, durch die eine bestimmte Lokalisation zustande kommt. Wie wir uns diese Störung zu denken haben, ist zunächst noch dunkel. Die Cohnheimsche Theorie der „abgesprengten Keime“, die Theorie der Hamartien von *Eugen Albrecht*, die Theorie der Prognoblastomen von *Matthias*, welche die Gewächse auf atavistischem Boden entstehen läßt — eine Auffassung, die in Anbetracht der Lokalisation manches für sich hat —, sind mit mehr oder weniger überzeugenden Gründen vorgebrachte Annahmen.

Man würde sich aber die embryonale Entstehung der Gewächse in der Leber auch folgendermaßen vorstellen können:

In Anbetracht der Tatsache, daß die Gewächse mit rein adenomatösem Charakter ganz von einer Kapsel umgeben sind, die als Capsula Glissoni anzusehen ist, erhebt sich die Frage, ob die Entstehung dieser Adenome nicht vielfach in Verbindung mit Entwicklungsstörungen dieser Kapsel stehen könne. Man könnte sich vorstellen, daß in einem sehr frühen Entwicklungsstadium der Leber, wenn die Leberanlage in das Mesenchym des Septum transversum hineinwächst, dort eine doppelte Falte auftreten könnte, durch die ein bestimmter Teil der Leberanlage abgesondert würde. Hieraus könnte dann ein Hamartom, später Hamartoblastom entstehen, ein Gewächs, das man mit einer Dermoidcyste vergleichen könnte.

Doch ist es wohl ratsamer, nur von dysontogenetischen Gewächsen zu sprechen.

*Schwalbe* will bei den dysontogenetischen Gewächsen die sog. „onkogenetische Terminationsperiode“ feststellen. Es ist aber sehr die Frage, ob die Bestimmung dieses Zeitpunktes überhaupt möglich ist. Wenn wir das für die Schafgewächse angeben wollten, müßten wir sehr weit in der Entwicklung zurückgehen. Zwar finden wir Teile aus Zellbällchen mit Stroma eines frühen embryonalen Typus neben solchen mit dem Aussehen späterer embryonaler Typen, ohne daß wir aber mit Sicherheit sagen können, welche Bildung im Gewächs die älteste ist. Dazu müßten wir doch erst wissen, ob aus weiter entwickelten weniger

entwickelte Formen entstehen können, mit anderen Worten: sind im Rahmen embryonaler Entwicklung anaplastische Veränderungen möglich? Eine Annahme, die vielleicht möglich ist. Auch die Blutbildung hilft uns bei der Bestimmung der Terminationsperiode wenig, weil wir sie gleichzeitig in den allerverschiedensten Phasen antreffen.

Daraus ergibt sich, daß bei den verwickelt gebauten Lebergewächsen eine Bestimmung unmöglich ist. Je jünger und je gleichmäßiger von Bau jedoch das Gewächs ist, um so besser könnte man es mit gewissen embryonalen Entwicklungsstufen vergleichen und daraus auf den Zeitpunkt der Entstehung schließen.

#### *Zusammenfassung.*

Die Blutbildung in den Lebergewächsen bei Schaf und Rind ist als eine örtliche Bildung zu betrachten, die in keiner Verbindung mit von außen eingeführten Stammzellen steht.

Die Blutbildung in der embryonalen Leber der Säugetiere ist ebenfalls örtlich, wie sich aus der großen Übereinstimmung mit der Blutbildung in den Gewächsen ergibt.

Die Blutbildung geht von mesenchymalen Gebilden (Endothelzellen) aus und nicht von den Epithelzellen.

Die Blutbildung im primären Adenom oder Adenocarcinom in der Leber von Schaf und Rind muß als Äußerung einer gewissen Symbiose zwischen Epithel und Stroma angesehen werden und nicht als neoplastische Bildung eigener Art.

Die Entstehung der primären hepatzellulären blutbildenden Gewächse beim Schaf ist am wahrscheinlichsten embryonalen Ursprungs.

Für diese Annahme sprechen:

1. das jugendliche Lebensalter der Schafe;
  2. der histologische Bau, in dem besonders die Blutbildung wichtig ist;
  3. die Lokalisation.
- 

#### *Schrifttum.*

- Albrecht, Eugen*, Grundprobleme der Geschwulstlehre. Frankf. Z. Path. 1 (1907). — *Aron, M.*, L'Origine du sang dans le foie embryonnaire chez les mammifères. Arch. de Morph. 1922, Nr 10. — *Askanazy*, Beiträge zu den Beziehungen zwischen Mißbildung und Geschwulstbildung usw. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen 6 (1908) — Transplantation embryonaler Gewebe. Wien. med. Wschr. 43 (1909) — Über die physiologische und pathologische Blutregeneration in der Leber. Virchows Arch. 205 (1911). — *Baumann, K.*, Über Geschwulstbildung bei Tieren: Adenom der Rehleber und sarkomatige Tuberkulose der Hundelunge. — *Bersch*, Über primäre epitheliale Lebergeschwülste, mit besonderer Berücksichtigung der Lebercarcinome und ihrer Metastasenbildung im Knochensystem. Virchows Arch. 251 (1924). — *Blumberg, F. B.*, Über das Adenoma malignum Hepatis. Inaug.-Diss. Leipzig 1911. — *Borst, M.*, Allgemeine Pathologie der Geschwülste. Leipzig 1924. — *Brieg, Aage*, Adenom i. Leveren hos et Faar. Maandschrift f. Dyrlaeger

**30**, Nr 200 (1918). — *Charnock Bradley*, Morphology and development of the mammalian liver. *J. of anatomy a. physiology* **43** (1908). — *Dietrich*, Ein Leberadenom beim Reh. *Arb. path.-anat. Inst. Tübingen* **5**, Nr 295 (1906). — *Dantschakow*, Über die Entwicklung des Knochenmarkes bei den Vögeln und dessen Veränderungen bei Blutentziehungen und Ernährungsstörungen. *Arch. mikrosk. Anat.* **74** (1909). — *Eggel*, Über das primäre Carcinom der Leber. *Beitr. path. Anat.* **30** (1901). — *Falkowski, v.*, Mesenchymale Hamartome in der Leber und Milz. *Beitr. path. Anat.* **57** (1914). — *Fischer, B.*, Über ein primäres Angioendotheliom der Leber. *Frankf. Z. Path.* **12** (1913). — *Frenkel, H. S.*, Een hamartoblastoma in de lever van het schaap (voorloopige mededeeling). *Jaarverslag van het Centraal Laboratorium voor de volksgezondheid*. 1924. — *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1924**. — Over primaire epitheliale bloedvormende geswellen in de lever van het schaap (Adenoma en adenocarcinoma hepatocellulare haematoplasticum). *Inaug.-Diss. Utrecht* 1927. — *Géraudet*, Le parenchyme hépatique et les voies biliaires sont deux formations génétiquement indépendants. *J. d'anatomie et de physiologie* **43**, 410. — *Giltruth, J. A.*, Epithelial tumour in the liver of a Ewe. *The Veterinarian* **75**, 543 (1902). — *Goldzieher* und *v. Bokay*, Der primäre Leberkrebs. *Virchows Arch.* **203**, 75 (1911). — *Goormaghtigh*, L'œdème congénital généralisé du nouveau-né. *Ann. d'Anat. path.* **2**, 413 (1925). — *Herxheimer*, Über das primäre Lebercarcinom. *Zbl. Path.* **17**, 724 (1906). — *Hodgson, J. F.*, A case of cystic cancer in the liver of a sheep. *J. comp. Path. a. Ther.* **16**, 269 (1903). — *Hommerich*, Hamartoma haematoplasticum. *Frankf. Z. Path.* **1** (1907). — *Hoogland, H. J. M.*, Het primaire levercarcinoom bij de dieren. *Proefschrift, Utrecht* 1926. — *Jaffé, R.*, Beitrag zur Frage der malignen Entartung gutartiger epithelialer Geschwülste. *Frankf. Z. Path.* **21** (1918). — *Janosik*, Le développement des globules sanguins chez les Amniotes (zit. nach Aron, l. c.). 1902. — *Joest, E.*, Leberkrebs beim Schaf. *Ber. ü. d. kgl. Tierärztl. Hochschule z. Dresden* **1917**, 184. — Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere **2**, 202 (1920); **2**, 481. — *Johne*, Ein Fall von Carcinom der Leber beim Schaf. *Ber. ü. d. Veterinärwesen im Königl. Sachsen* **40**, 52 (1895). — *Jolly, J.*, Traité technique d'hématologie. Paris: A. Maloine 1923. — *Jost*, Beitrag zur Lehre von der Blutentwicklung des embryonalen Rindes und Schafes. *Arch. mikrosk. Anat.* **61** (1903). — *Kahle*, Über ein Hämonagonien und Leukocyten erzeugendes Angiosarkom in cirrhotischer Leber. *Virchows Arch.* **226**, 44 (1919). — *Kaufmann, E.*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie **2**, 751 (1922). — *Kitt, Th.*, Pathologische Anatomie der Haustiere **1**, 675 (1905). — *Koch, M.*, Multiple Krebsknoten der Leber eines Schafes. *Verh. dtsch. path. Ges.* **15**, 544 (1904). — *Kölliker, Z. rat. Med.* **4** (1846); zit. nach *Jolly*, l. c. — *v. Kostanecki*, Die embryonale Leber und ihre Beziehung zur Blutbildung. *Anat. Hefte* **3** (1892). — *Kratzeisen* und *Ballhorn*, Über angeborene Erythroblastose der Leber. *Z. Kinderheilk.* **39**, 314 (1925). — *Kuborn*, Du développement du sang et des vaisseaux dans le foie embryonnaire. *Anat. Anz.* **5**, Nr 10 (1890). — *Latta, J. S.*, The histogenesis of dense lymphatic tissue of the intestine (*lepus*): a contribution to the knowledge of the development of lymphatic tissue and blood-cell formation. *Amer. J. Anat.* **29**, Nr 2 (1921). — *Lobenhoffer*, Über extravasculäre Erythropoese in der Leber unter pathologischen und normalen Verhältnissen. *Beitr. path. Anat.* **43** (1908). — *Löhlein*, Drei Fälle von primärem Lebercarcinom. *Beitr. path. Anat.* **42**, 531 (1907). — *Mathias*, Die Lehre von den Progonoblastomen. *Virchows Arch.* **236**. — *Maximow*, Die frühesten Entwicklungsstadien der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo, bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber. *Arch. mikrosk. Anat.* **73** (1909). — *Ménétrier*, *Peyron et Mme. Bertrand-Fontaine*, Embryome de la région sacro-cocygienne chez un foetus de six mois. *Bull. Assoc. franc. Etude Canc.* **13** (1924). — *Meyer, E.*,

Über Blutbildung in Milz und Leber bei schweren Anämien. Verh. dtsch. path. Ges. **1905**. — *Meyer*, Terminologie und Morphologie der Säugetierleber nebst Bemerkungen über die Homologie ihrer Lappen. Inaug.-Diss. Hannover 1911. — *Mieremet*, Das primäre Lebercarcinom beim Säuglinge. Z. Krebsforschg **17** (1920). — *Möllendorf, W.* und *M. v.*, Das Fibrocytennetz im lockeren Bindegewebe; seine Wandlungsfähigkeit und Anteilnahme am Stoffwechsel. Z. Zellforschg **3**, H. 4 (1926). — *Mollier*, Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. Arch. mikrosk. Anat. **74** (1909). — *Nakayama, H.*, Über kongenitale Sakraltumoren. Arch. Entw.mechan. **19** (1905). — *Nattan-Larrier*, Le tissu myeloïde du foie foetal. Arch. d. Méd. exp. et d'anat. path. **16** (1904). — *Neumann*, Neue Beiträge zur Kenntnis der Blutbildung. Arch. f. Heilkunde **15**; zit. nach *Mollier*, l. c. — Neuer Beitrag zur Kenntnis der embryonalen Leber. Arch. mikrosk. Anat. **85** (1914). — *Oppel*, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie **3**. — *Parascandolo, C.*, La cura chirurgica dei neoplasmi del fegato a proposito di un carcinoma epatico in un pecora. Ref. *Frick, J. ber. Ellenberger und Schütz* **21**, 130 (1901). — *Parat*, Contribution à l'étude des rapports des cellules sanguines avec les cellules hépatiques dans le foie embryonnaire du cobaye. Thèse de Paris **1923**. — *Peyron, Corsy, Surmont, Robert, Gleize-Rambla*, Sur l'origine et l'histogénèse des tumeurs du foie. Néoplasie à éléments argent-affines issue de la travée hépatique. Bull. du cancer **13**, 695 (1924). — *Peyron, Corsy et Surmont*, Sur l'origine et l'évolution cellulaire des tumeurs du foie. L'endothéliome sanguin et les rapports de son histogénèse avec quelques problèmes d'embryologie générale et expérimentale. Bull. du cancer **1926**. — *Philipps*, Über Krebsbildungen im Kindesalter. Z. Krebsforschg **5** (1907). — *Polak-Daniels, L.*, Bijdrage tot de kennis der histogenese van primaire leverkankers. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **2** (1904). — *Reinke*, zit. nach *Oppel*, l. c. — *Rénon, Geraudel et Monier-Vinard*, L'Hépatome, tumeur primitive du foie. Presse méd. **18** (1910). — *Ribbert, H.*, Das Carcinom des Menschen. Bonn 1911 — Geschwulstlehre S. 570. Bonn 1914. — *Saxer*, Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen. Anat. Hefte **6** (1895). — *Schaper und Cohen*, Über zellproliferatorische Wachstumszentren und deren Beziehungen zur Regeneration und Geschwulstbildung. Arch. Entw.mechan. **19** (1905). — *Schönberg*, Das Hämagioendotheliom der Leber. Frankf. Z. Path. **20**, 23. — *Schmidt, M. B.*, Über Blutzellenbildung in Leber und Milz. Beitr. path. Anat. **11** (1892). — *Schriddé*, Über extravasuläre Blutbildung bei angeborener Lymphocytämie und kongenitaler Syphilis. Verh. dtsch. path. Ges. **1905** — Die angeborene allgemeine Wassersucht. Münch. med. Wschr. **1910**. — Die Entstehung der ersten embryonalen Blutzellen des Menschen. Verh. dtsch. path. Ges. **1907**. — *Schwalbe, E.*, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. I. Tl.: Allgemeine Mißbildungslehre — Über die Genese der Geschwülste, beurteilt nach den Erfahrungen der Mißbildungslehre. Virchows Arch. **196** (1909). — *Siegenbeek van Heukelom*, Das Adenocarcinom der Leber mit Cirrhose. Beitr. path. Anat. **16**, 341 (1894). — *Snijders und Straub*, Over het primair levercarcinoom in de tropen. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indie **62** (1922). — *Sokoloff*, Ein Adenocarcinom mit Flimmerepithelzellen in der Leber. Virchows Arch. **162** (1900). — *v. d. Stricht*, Nouvelles recherches sur la génèse des globules rouges et des globules blancs du sang. Archives de Biol. **1892**, 199. — *Trotter*, Primary adenocarcinoma of the liver. J. comp. Path. a. Ther. **17** (1904). — *Yamagiwa*, Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Lebercarcinoms „Hepatoma“. Virchows Arch. **206** (1911).