

(Aus der inneren Abteilung des Vereinshospitals vom Roten Kreuz zu Hamburg  
[Leitender Oberarzt: Dr. Hermann Lenkartz].)

## Primäres Lebermelanom.

Von

**Dr. R. Koch,**

ehemal. Assistenzarzt.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Dezember 1929.)

Die Fülle der im Schrifttum im Zusammenhang mit melanotischen Gewächsen erörterten Fragen rechtfertigt es im folgenden über einen Fall kasuistisch zu berichten, der im August 1927 in unsere Beobachtung kam.

Frau S., 35 Jahre, Protokoll Nr. 915/27, aufgenommen 15. 8. 27. Vorgeschichte o. B. Mit gesundem Mann verheiratet; luische Infektion verneint; keine Schwangerschaft, keine Fehlgeburt. Seit Weihnachten 1926 manchmal leichte Kurzluftigkeit, die jedoch bei der Ausführung der Hausfrauenpflichten nicht hinderte. Seit etwa 3—4 Wochen (Mitte Juli 1927) Dickerwerden des Leibes und zunehmendes Schweregefühl. Eßlust leidlich, Menses regelmäßig, zuletzt Mitte Juli. Bis vor 8 Tagen konnte Patientin trotz zunehmender Mattigkeit und Schwere im Leib alle häuslichen Arbeiten verrichten. Dann wegen der zunehmenden Beschwerden Befragung eines Arztes, der die Patientin wegen „Lebergeschwulst“ ins Krankenhaus einwies. Niemals Gelbsucht. Harn seit der letzten Menstruation dunkel gefärbt. Stuhlgang o. B.

*Aufnahmebefund:* Bei der ersten Besichtigung hatte man den Eindruck einer graviden Phthisikerin (Abb. 1). Hochgradige allgemeine Mazies mit prallgespanntem vorgewölbtem Leib. Hautfarbe blaß, keine Gelbsucht, keine Hautwassersucht, auch Bauchwassersucht nicht sicher nachweisbar. Größe 165 cm, Gewicht 57,8 kg, Temperatur 38,2°, Puls 124 regelmäßig, leidlich kräftig.

Kopf- und Brustorgane o. B. Leib prall gespannt und vom Rippenbogen bis zur Symphyse gleichmäßig vorgewölbt. Die Palpation ergab eine ungeheuer große, derbe, die ganze Breite des Oberbauches einnehmende, sich rechts abwärts bis ans Leistenband erstreckende Geschwulst, die nur oberhalb der Symphyse und des linken Leistenbandes einen etwa dreifingerbreiten Raum frei ließ. Von diesem aus ist der untere scharfe, etwas links der Mittellinie einen Einschnitt darbietende Gewächsrand durch die dünnen Bauchdecken hindurch leicht umgreifbar. Tumoroberfläche vollkommen glatt. Ganzes Gewächs als höchstgradig vergrößerte Leber angesprochen. Leibumfang in Nabelhöhe 88 cm. Gliedmaßen und Nervensystem o. B. Keinerlei Drüenschwellungen. Geschlechtsorgane o. B. Blutdruck 120/70 R.R. Wassermannreaktion im Blut zunächst fraglich positiv, bei Wiederholung nach 3 Tagen negativ. Im Serum Hämatin nicht nachweisbar, Bilirubin kaum vermehrt, Rest-N = 0,042 mg %. Blutuntersuchung: mäßige hypochrome

Anämie: Hämoglobin 68%, Erythrocyten 3,87 Millionen, F.I. = 0,88, Leukozyten 5000. Keine Eosinophilen. Stabkernige 2%, Segmentkernige 48%, Lymphocyten 42%, große Monocyten 8%, vereinzelte Riederformen, sonst o. B.

Fraktionierte Magenausheberung: Leicht subacide Werte. Stuhl von normaler Konsistenz, braunfarbig, mikroskopisch und chemisch o. B. Katheterurin klar und dunkelbraun. Spezif. Gewicht zwischen 1009 und 1040. Reaktion sauer,

Eiweiß positiv, Zucker negativ, Urobilin positiv, Urobilinogen positiv, Gallenfarbstoff negativ. Sediment: Leukocyten —. *Beim Stehen dunkelt der Urin über bierbraun in tiefschwarz nach.* Die liebenswürdigerweise von Herrn Prof. Dr. Schumm (chemisches Universitätsinstitut, allgemeines Krankenhaus Eppendorf) ausgeführte weitere Untersuchung des Harns ergab außerordentliche stark positive (*Thormählensche*) Melanogenprobe. Selbst 500 fach verdünnter Harn zeigte in saurer Lösung dunkelblauen und in alkalischer Lösung rotvioletten Farbumschlag. Auch Eisenchloridreaktion deutlich positiv. Im Serum (Enteiweißung mittels Trichloressigsäure) hingegen blieb, ebenso wie im wässrigen und alkoholischen Stuhl-extrakt die *Thormählensche* Probe negativ.

Die Diagnose konnte somit mit Sicherheit auf Melanom der Leber gestellt werden. Für eine anderweitige Erstgeschwulst keinerlei Anhalt. Augenhintergrund normal. Nävi an der Körperhaut nirgends auffindbar.

Während der folgenden 21 Tage der Krankenhausbeobachtung Änderung des klinischen Bildes nur im Sinne einer Steigerung der anfänglichen Erscheinungen. Temperatur langsam stetig ansteigend bis kurz vor dem Tode auf 42,6° (!) (Abb. 2). Nach einer Woche treten Bauchwassersucht und reißend zunehmende Ödeme der Steißbein- und Knöchelgegend auf. Leib in Nabelhöhe durch die immer deutlicher werdende Bauch-

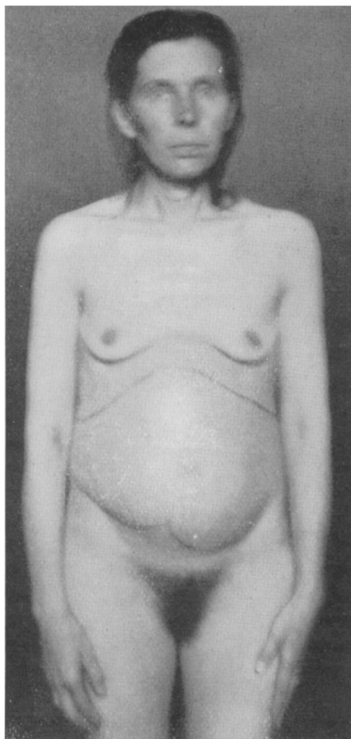


Abb. 1.

wassersucht hochgedrängt wurde. Trotz des schnell fortschreitenden Kräfteverfalles auffallend geringe Beeinträchtigung des subjektiven Befindens. Vorübergehend Übelkeit. Herztätigkeit der Fieberhöhe entsprechend. Mäßige, wenig Störungen machende Atemnot. Zunge auffallend rot und glatt mit stark vorspringenden Papillen am Grunde. Blutbild nicht wesentlich verändert, abgesehen von einer relativen Vermehrung der neutrophilen Polynucleären (3 Tage vor dem Tode Hämoglobin 64%, Leukocyten 8400, davon Stabkernige 14%, Segmentkernige 66%, Lymphocyten 13%, große Monocyten 7%). Die Blutkulturen blieben steril. Am 5. 9. Tod.

Die Sektion wurde ebenso wie die histologischen Untersuchungen von Herrn Privatdozenten Dr. Schürmann (pathologisches Universitätsinstitut, allgemeines Krankenhaus Eppendorf) ausgeführt, dem wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank sagen möchten.

**Sektionsbefund:** In der freien Bauchhöhle etwa 1500 ccm einer klaren, braunen Flüssigkeit; ganze Bauchhöhle bis hinunter zur Symphyse von der außerordentlich vergrößerten Leber eingenommen (Abb. 3), dessen Oberfläche und Form durchaus der des normalen Organs mit Ausnahme einzelner ganz flacher, kleiner Höcker entspricht. Etwa in der Mitte des rechten Lappens eine quere, seichte, etwa handtellerbreit unterhalb des Rippenbogens liegende Furche; Bauchfell im übrigen glatt und blank. Leber 7990 g (Normalgewicht 1500 g). Größe  $36 \times 34 \times 16$  cm. Der ganze linke Lappen gleichmäßig schwarzgrau gefärbt, am rechten Lappen und der Unterfläche nur fleckenweise schwarzgraue Färbung sichtbar. Diese setzt sich in die Tiefe der Leber fort. Den einzelnen schwarzen Flecken entsprechen kugelige Herde. Übrige Organe o. B. Keine Hautläsion, keinerlei Zeichen einer abnormen Pigmentierung. Hirnsektion o. B. Augen mit zarter, unveränderter Aderhaut, nirgends etwas von Geschwulstbildung.

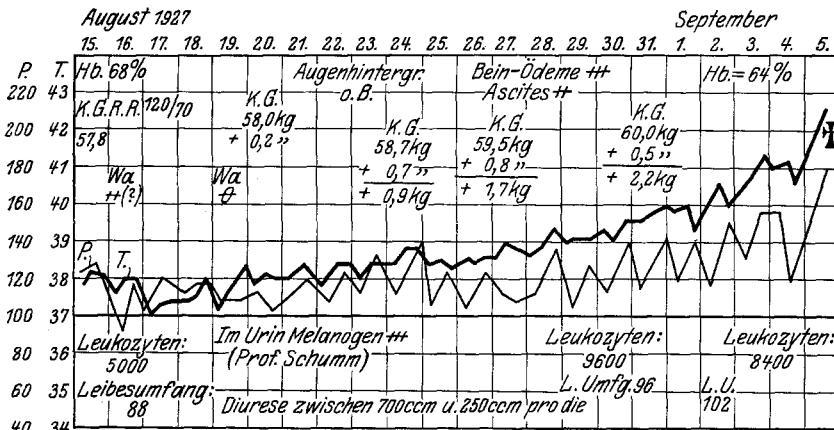


Abb. 2.

Im Endergebnis konnte man sich der Überzeugung nicht verschließen, daß es sich um ein *primäres Lebergewächs* handelte. Derjenige, der das Vorkommen primärer Lebermelanome a priori bestreitet, wird auch dem vorliegenden Fall die Beweiskraft absprechen: trotz sorgfältigster Sektion kann natürlich ein winziger Primärherd für Melanome übersehen werden. Doch sehe ich keinen Grund für diese äußerste Skepsis. Kaufmann<sup>1</sup> sagt: „Primäre Sarkome der Leber sind ganz selten“ und führt als melanotisches Sarkom einen Fall von Perithelioma melanoticum der Leber, den Nazari 1905 in „Policlinico“ veröffentlicht hat. Zunächst sei hier noch auf das Ergebnis der histologischen Untersuchung eingegangen.

**Makroskopische Betrachtung der Leberschnitte:** Organstruktur deutlich erkennbar; dazwischen etwa erbsengroße, kreisrunde, dunklere Knoten und hellere, weniger scharf umgrenzte Herde von derselben Größe. **Mikroskopisch:** Äußere Leberkapsel unverändert. Einzelne pigmentbeladene Zellen im Bereiche der anliegenden Leberläppchen, ohne jedoch dort kompakte Haufen zu bilden. Leberzellbalken deutlich erkennbar. Neben völlig unveränderten Abschnitten in den tieferen Teilen kompakte Herde von Geschwulstzellen; außerdem alle Übergangsbilder

zwischen diesen beiden Extremen (Abb. 4). Im ganzen besteht der Eindruck, daß die Gewächszellen die Interlobärpartien stärker durchsetzt haben und von dort aus in die Leberläppchen eingewuchert sind. Gefäßveränderungen an Intima und Media nicht nachweisbar. Das Pigment schwarzbraun, nur intracellulär. An einigen Stellen kompakte, die ganze Zelle ausfüllende Haufen bildend, an anderen im Zelleib verteilt, wobei der Kern deutlich erkennbar bleibt. Stärkere Pigmentanhäufungen in der Umgebung der Gefäße nicht sichtbar. An den Läppchen

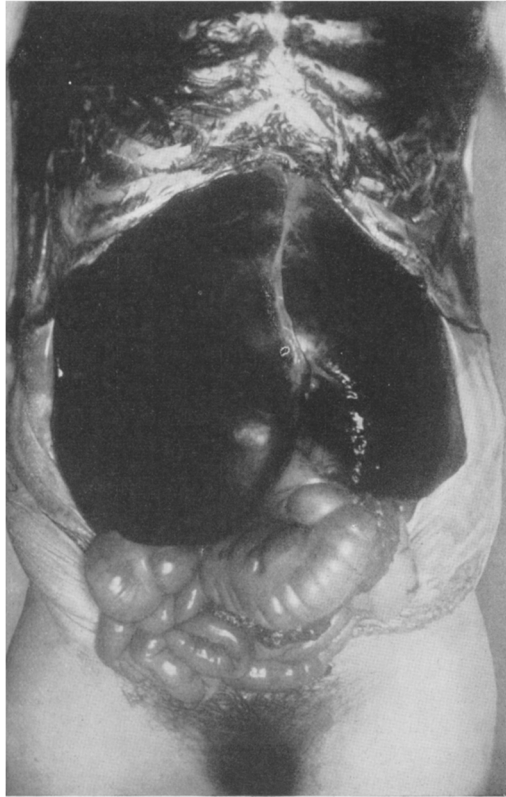


Abb. 3.

vorwiegend Ränderverfettung. Die bei makroskopischer Betrachtung als dunkle kompakte Herde erscheinenden Stellen histologisch verschieden, größtenteils spindelförmige Zellen mit länglichem Kern und wechselnder Pigmentierung, typisch der Art eines Sarkoms angeordnet (Abb. 5). Hier und da dringen Züge derartiger Zellen in benachbarte Acini ein, so daß noch erhaltene Leberzellbalken zwischen ihnen liegen. An anderen Stellen mehr vieleckige Zellformen mit typisch alveolärer krebsartiger Anordnung. In manchen Schnitten der eine Typ so stark vorherrschend, daß man mit Sicherheit ein Melanosarkom zu erkennen glaubt; während das Bild an anderen Schnitten ein durchaus gemischtes ist. Im folgenden benutze ich daher den allgemeinen Ausdruck „Melanom“.

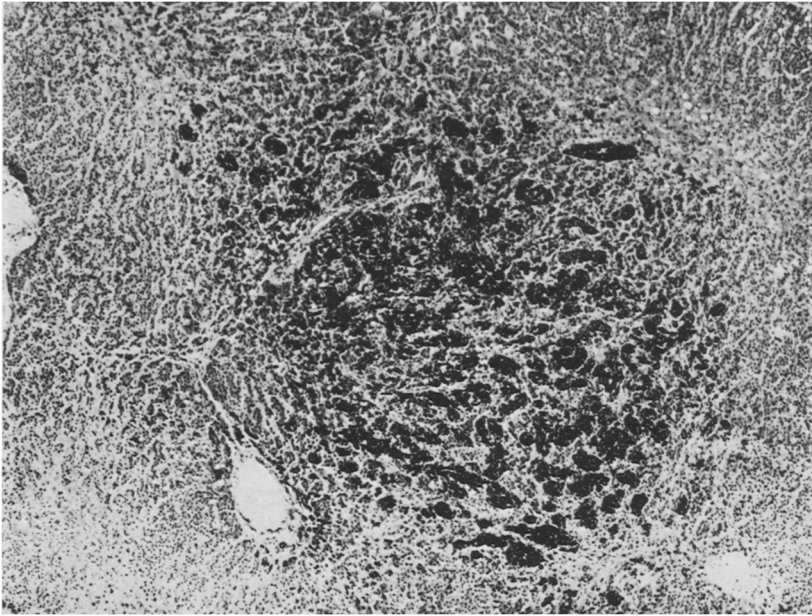


Abb. 4.

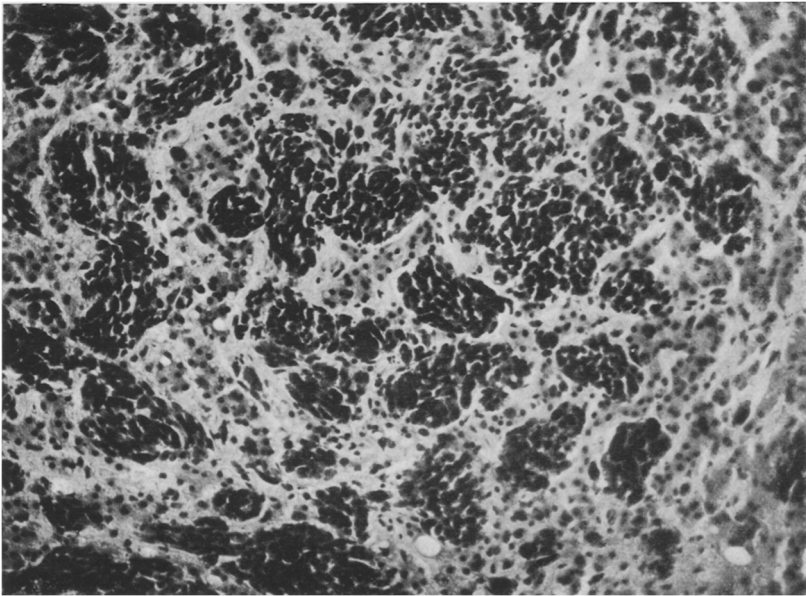


Abb. 5.

Im Schrifttum habe ich nur ganz vereinzelte mit dem Vorliegenden vergleichbare Fälle gefunden. In einer 1900 erschienenen Arbeit von *Luther*<sup>2</sup> werden 473 Fälle von extraorbital entstandenen Melanomen angeführt, deren überwiegende Mehrzahl (362) ihren Ausgangspunkt von der Haut nahm. 65 Fälle gingen vom After, Mastdarm oder Geschlechtsteilen aus, während 46 auf innere Organe und unbestimmten Sitz entfielen. Aus dieser Gruppe sind es wiederum nur 7 Fälle, die zum mindesten die Möglichkeit eines primären Lebergewächses offenlassen. Ergänzend wäre hier noch ein Fall von *Nencki* und *Sieber*<sup>3</sup> zu erwähnen, bei dem gleichfalls ausschließlich die Leber befallen war. Vom Autor wird dort jedoch in Anbetracht der Seltenheit eines primären Lebermelanoms der Ausgangspunkt in die anscheinend nicht untersuchte Orbita verlegt. Unter den in den letzten Jahrzehnten veröffentlichten Fällen fand ich keinen einzigen klinisch mit unserem übereinstimmenden Fall.

Seitdem der Begriff der „Melanose“ durch *Laennec* in die Medizin eingeführt worden ist, und *Strohmeyer* als erster von „melanotischen Sarkomen“ gesprochen hatte, ist eine ansehnliche Reihe von Fragen in diesem Zusammenhang erörtert worden. Auf pathologisch-anatomischem Gebiete behauptet die *Unnasche* Lehre vom epithelialen Ursprung der Melanome (Melanocarcinom) ihren Standpunkt auch heute noch gegenüber der überwiegenden Ansicht vom bindegewebigen Charakter dieser Geschwülste.

In Anbetracht der nahen Verwandtschaft zwischen Melanom und Nävus ist hier eine kürzlich erschienene Arbeit von *Stoeckenius*<sup>4</sup> beachtenswert. Dieser Forscher kommt anlässlich der Prüfung der verschiedenen Ansichten über Nävusentstehung zum Ergebnis, daß „letzten Endes die Ansichten der verschiedenen Nävusforscher, die alle mehr oder weniger der Lehre von der bindegewebigen Entstehung des weichen Nävus huldigen, auf dieses adventitielle Gewebe zurückgeführt werden können. Dieses adventitielle Gewebe mit seinen in ausgesprochen netzförmig zusammenhängendem Protoplasma liegenden Kernen stellt aber nichts anderes dar, als ein völlig unentwickeltes Gewebe — ein Keimgewebe“. Bei einer weiteren Entwicklung unter dem Bilde des weichen Nävus kann man „laufende Übergänge von den verschiedenen Arten der Angiome über Fibrome, Lipome und Chromatophore bis zu dem feststellen, was als eigentlicher weicher Nävus mehr eine epithelartige Wucherung ist“. Diese pathologisch-anatomischen Fragen seien hier nur gestreift; sie eingehender zu erörtern, muß Berufeneren überlassen bleiben.

Die Frage der chemischen Konstitution des Melanogens ist erst in letzter Zeit dank der Forschungsergebnisse von *Eppinger* u. a. einer Lösung näher gebracht worden. *Feigl* und *Querner*<sup>5</sup> haben eine eingehende kritische Arbeit über die Bewertung der Melanogenbefunde und ihrer Nachweismethoden gebracht. Die zahlreichen schwer zu erklärenden Widersprüche in den Angaben über Beobachtungen an Patienten mit melanotischen Gewächsen sind nach diesen Untersuchern wesentlich durch Unklarheiten und Verschiedenheiten der angewandten Untersuchungsmethoden bedingt. Den bisher fast ausschließlich angewandten Oxy-

dationsreaktionen (Eisenchlorid, Chromsäure, Bromwasser, Salpetersäure) haften zahlreiche Mängel an, die zu Fehldeutungen Anlaß geben. Diese Proben umfassen nämlich neben der echten Melanurie noch die Alkaptonurie, Phenolsubstanzen und verschiedene Umsetzungen von sekundär gebildeten Indolkörpern. Immerhin kann die Eisenchloridprobe (3—5% Lösung, ohne Überschuß freier HCl) unter Berücksichtigung der in Frage kommenden Fehlerquellen gewisse Aufschlüsse geben. Selbst stark indicanhaltiger *frischer* Urin gibt eine positive Probe nicht. Die 1887 von *Thormählen* gefundene Nitroprussidnatriumprobe stellt aber nach den Forschungsergebnissen von *Eppinger* eine spezifische Reaktion der Vorstufe des Geschwulstmelanins dar. Der spektroskopische Nachweis des Melanogens ist methodisch noch nicht genug gesichert. Im Serum wird das Melanogen gleichfalls mittels der *Thormählenschen* Reaktion nachgewiesen. Lehrreich ist auch die Tryptophanbelastungsprobe, mit deren Hilfe die Diagnose in fraglichen Fällen gesichert werden kann. Als calorimetrischen Maßstab benutzt man Indol oder Kupfersulfatlösung.

Worauf der negative Ausfall der *Thormählenschen* Reaktion im Serum bei unserem Falle beruhte, ist schwer zu entscheiden. Angesichts der Unwahrscheinlichkeit der Annahme, daß das Chromogen im Serum tatsächlich fehlte, muß die Möglichkeit erwogen werden, den negativen Befund durch einen zu langen Zeitraum (3 Stunden) zwischen Entnahme und Untersuchung zu erklären. Das zum Melanin oxydierte Chromogen wäre dann bei der Enteiweißung (Trichloressigsäure) mit ausgefällt worden. Der annähernd normale Reststickstoff unseres Falles (42 mg %) steht gleichfalls im Gegensatz zum Befunde von *Feigl* und *Querner*, wo der Rest-N in dem einen Falle 104 mg % betrug. Die Annahme einer Erhöhung der Aminosäurenfraktion innerhalb des Rest-N durch das Melanogen erscheint durchaus berechtigt, wenn die genannten Untersucher im speziellen Falle die Möglichkeit einer Beeinträchtigung des Befundes durch terminale Stickstoffretention zugeben.

Der von *Friedrich* <sup>6</sup> zur Erörterung gestellte Gedanke eines Zusammenhanges von Melanom und Hypertonie erfährt durch unsere Beobachtung keine Bestätigung. *Friedrich* gründet seine Erwägung auf die Verwandtschaft von Melanogen und Adrenalin. Ob man seinen Fall eines Melanosarkoms der Milz mit Lebermetastasen und diffuser Braunfärbung der Haut und inneren Organe mit unserem Falle in Parallele setzen kann, erscheint allerdings zweifelhaft.

Besonderer Beachtung wert erscheint die Frage der Beziehung zwischen Farbstoff und Gewächsbildung. Gegen die vorherrschende Ansicht, daß der Geschwulstfarbstoff das Primäre sei — *Virchow* hielt Melanurie für Begleiterscheinung der Entwicklung sekundärer Melanosen in der Leber — sind immer wieder Bedenken laut geworden. *Decking* meint: „daß das Chromogen, welches im Harn von Kranken mit melanotischen Tumoren

vorkommt, mit dem Melanin der Tumoren nicht in Beziehung steht, vielmehr bei derartigen Krankheitszuständen reichliche Farbstoffbildung und Entwicklung von farbstoffliefernden Substanzen überhaupt statthat.“ Bemerkenswert ist hier eine Beobachtung von *J. P. Peters* <sup>7</sup>, der bei einem 13 jährigen Knaben mit Melanurie kein Melanosarkom, aber eine erhebliche Leberverkleinerung durch entzündlichen Parenchymuntergang mit bindegewebigem Ersatz fand. Ob man nun eine primäre Funktionsstörung der Leber oder eine allgemeine Störung des intermediären Stoffwechsels als Grundlage nimmt, jedenfalls erscheint die Annahme, daß der im Gewächs abgelegte Farbstoff als einzige Quelle der Melanurie zu betrachten ist, als durchaus anfechtbar. Die immer wiederkehrenden Angaben über Melanurie ohne Melanombildung sind größtenteils angesichts der methodischen Unklarheiten nicht verwertbar. Immerhin ist die Möglichkeit einer Melanurie etwa entsprechend der Alkaptonurie durchaus zuzugeben.

Ohne den Parallelismus von normaler Pigmentbildung und derjenigen melanotischer Gewächse in Frage ziehen zu wollen, erscheint das Bestreben, alle Formen von Melanurie unter den einen Hut der wuchernden spezifischen Pigmentzelle zu bringen, irreführend. Wenn in einem Falle nur ausschließlich die Leber, und zwar multipel befallen ist, im anderen Falle die charakteristischen allgemeinen Metastasen im ganzen Körper in kürzester Zeit zur Entwicklung kommen, andere Fälle wieder durch diffuse melanotische Verfärbung gekennzeichnet und schließlich auch Farbstoffausscheidung und Melanom unabhängig voneinander beschrieben werden, so sind das Verschiedenheiten, die das Suchen nach einer allgemeingültigen pathologisch-anatomischen oder pathophysiologischen Grundlage für alle diese Krankheitsbilder fruchtlos erscheinen lassen. Die chemische Umbildung des Pyrrolkernes, wie sie *Eppinger* als der Melanurie zugrundeliegend beschreibt, bietet verschiedene Möglichkeiten pathologischer Veränderungen. In Zukunft wird man vielleicht die Melanurie nicht mehr wie es heute geschieht, als *das* begriffsbestimmende Anzeichen eines Krankheitsbildes, sondern als eine verschiedenen, entstehungsgeschichtlich uneinheitlichen Störungen gemeinsame Erscheinung betrachten können; ich erinnere an die Gelbsucht. Das Fehlen einer vergleichbaren, im heutigen Sinne exakt untersuchten Kasuistik verbietet hierüber schon jetzt Näheres zu sagen.

Zum Schluß fasse ich kurz zusammen:

1. Es wird ein in kürzester Zeit zu gewaltiger Größe anwachsendes Lebergewächs einer 35 jährigen Frau beobachtet, der auf Grund stark positiver Melanogenprobe im Urin als Melanom erkannt wird.
2. Bei der Sektion findet sich ein isoliertes Leber-, kein anderweitiges Ursprungsgewächs; keine Metastasen, keine abnorme Pigmentierung der



Haut und anderer Organe. Wir fassen dieses Melanom also als primäres Lebermelanom auf.

3. Stetiger Fieberanstieg bis 42,6°, vor dem Ende ohne klinisch und pathologisch-anatomisch nachweisbare organische Grundlage.

4. Im Serum Chromogennachweis negativ.

5. Histologisch gemischtes Bild: Sarkom — alveoläres Carcinom.

---

#### Schrifttum.

<sup>1</sup> *Kaufmann*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1922. — <sup>2</sup> *Luther*: Über melanotische Geschwülste. Diss. Leipzig 1900/01. — <sup>3</sup> *Nencki, M.* u. *N. Sieber*: Weitere Beiträge zur Kenntnis der tierischen Melanine. Arch. f. exper. Path. **24**, 17 (1888). — <sup>4</sup> *Stoeckenius*: Die Lehre vom weichen Muttermal. Erg. Path. **21 I** (1925). — <sup>5</sup> *Feigl, J.* u. *E. Querner*: Untersuchungen über Melanurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **123**, 107 (1917). — <sup>6</sup> *Friedrich, H.*: Diffuse Melanose der Haut als Folgezustand eines Melanosarkoms und hoher Blutdruck. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 1 (1924). — <sup>7</sup> *Peters, I. P.*: Melanuria without melanosarcoma. Ref. Zbl. inn. Med. **1924**, Nr 14, 270.

---