

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin  
(Leiter: Prof. W. Koch).

## Blutbildung in einem primären Leberkrebs und in seinen Metastasen beim Säugling.

Von

FRIEDRICH STEIN.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Oktober 1951.)

Daß sich die embryonale Blutbildung in der Leber unter gewissen Umständen im Leben wiederholen kann, ist uns für viele pathologische Zustände bekannt. In erster Linie finden wir sie bei tumorösen Prozessen des Blutes, den Leukämien, bei welchen die Bildung der weißen Blutkörperchen allorts an ihren Bildungsstätten ins Abnorme gesteigert ist. Ferner flammen die hämoplastischen Potenzen — wenn auch selten und durchaus unregelmäßig — wieder auf bei manchen Anämieformen, jedoch nicht in dem im Sinne der Heilung erwünschten Ausmaß und der nötigen Reifequalität. Diese sog. extramedulläre Blutbildung bleibt jedoch völlig aus bei Mangelzuständen an weißen Blutkörperchen, den Leukopenien, vor allem der Agranulocytose und schließlich auch bei der sog. aplastischen Anämie, die man auf „Knochenmarksinsuffizienz“ zurückführt.

Bei Neugeborenen ist die Hämopoese in der Leber zunächst noch etwas Physiologisches. Erst allmählich verschwinden in den ersten Lebenstagen bis -wochen die fetalen Blutbildungsherde aus der Leber und die Hämopoese verlagert sich schließlich ganz in das rote Knochenmark der Röhren-, später der Plattenknochen. Finden wir noch bei älteren Säuglingen Blutbildung in der Leber, so gilt dies als ein ziemlich sicheres differentialdiagnostisches Zeichen für das Vorliegen einer „fetalen Erythroblastose“, die als Leitsymptom der durch den sog. Rhesusfaktor erbbedingten Blutzerfallskrankheit auftritt.

Unter den Lebergeschwülsten trifft man in der Regel nur die Gewächse des Gefäßapparates (Angiome, Endotheliome Kavernome) mit gleichzeitiger Blutbildung im Geschwulstparenchym an, besonders regelmäßig, wenn es sich um jugendliche, meist kindliche Geschwulsträger handelt. Bei primär hepatocellulären und Gallengangsgeschwülsten dagegen sind über Blutbildungsherde in der Literatur nur höchst selten Angaben zu finden. HOMMERICH stellte einmal beim haselnußgroßen Lebertumor eines  $1\frac{1}{2}$  Jahre alten Mädchens die Diagnose: „Hamartoma haemoplasticum hepatis.“ In letzter Zeit fand und beschrieb SSOLOWJEW 2 gutartige Leberadenome bei 4 und 10 Monate alten Kindern,

innerhalb welcher sich deutliche Blutbildung zeigte, die dagegen in dem umgebenden, normalen, reifen Lebergewebe fehlte.

Über bösartige hepatocelluläre Geschwülste der Leber im Zusammenhang mit Blutbildung existieren ferner die schönen Befunde von FRENKEL, die sich allerdings sämtlich auf Verhältnisse beim Tier beziehen. FRENKEL untersuchte 6 Lebergewächse von Schafen, deren Mehrzahl Blutbildungsherde aufwiesen, allerdings, wie er schreibt, nur in den gutartigeren Partien von „Adenomcharakter“. Wogegen die histologisch „bösartigeren Abschnitte“, die sich durch Nekrose, epithelial-solides Wachstum mit nur ganz wenigen Capillaren auszeichneten, keine Blutbildung zeigten. Er kommt auf Grund seiner Beobachtungen am Tier zu dem Schluß, daß zwischen unreifer Leberzelle und Capillarstroma eine gegenseitige Relation bzw. Symbiose besteht, die dazu führt, daß die unreifen Leberzellen die anliegenden Gefäßwandzellen zur Blutbildung anregen. Allerdings dürften die Leberzellen auch nicht allzu unreif sein, wie in seinen Fällen die reinen Carcinomzellen, da sonst keine Hämopoese ausgelöst würde. Den Ort der Bildung von Blutkörperchen verlegt er in den Bereich von Nischen an den Seitenflächen der Bälkchen, die die Begrenzung des Capillarstromas bilden. Ferner fand FRENKEL rote Blutbildungsherde auch in 2 Fällen von Adenocarcinom der Leber beim Rind, die strukturell mit denen des Schafes übereinstimmten.

Über bösartige primäre Lebergeschwülste beim Menschen mit Erythropoese fanden wir dagegen keine Mitteilungen in der Literatur. Der nachfolgend geschilderte Fall könnte daher für die Theorie der extramedullären Blutbildung eine gewisse Bedeutung haben:

Ein 2 Monate altes Kind, Monika R., wird in schwerkrankem Zustand von seinen Eltern in die Klinik gebracht, nachdem der einweisende Arzt die Diagnose: „Hydrocephalus und Milztumor“ gestellt hatte. Die Eltern des Kindes sind beide gesund, der Vater 28 Jahre, die Mutter 27 Jahre alt. Die Mutter hatte 1950 eine Frühgeburt, sonst keine Kinder. Familiäre Erkrankungen sind den Eltern nicht bekannt. Das Kind soll als 10-Monatskind normal geboren, bei der Geburt am 18. 3. 51 50 cm groß und 3160 g schwer gewesen sein. Nach anfänglich normaler Entwicklung traten erstmalig am 12. 5. Erbrechen und Stuhlverstopfung ein. Das Kind wurde quängelig und schlief nicht mehr durch. Nachdem der Stuhlgang mittels Seifenzäpfchen wieder in Ordnung gebracht war, trank das Mädchen wieder mit Appetit. Seit dem 17. 5. trat jedoch erneut eine Verschlechterung ein, das Kind schwitzte, zeigte Berührungsempfindlichkeit im Gesicht. Die Ärztin stellte eine stark gespannte Fontanelle und einen tastbaren Milztumor fest und veranlaßte die Einweisung in das Kaiserin-Auguste-Viktoria-Kinderkrankenhaus (Leitung: Prof. Dr. JOPPICH).

Aufnahmefund: 2 Monate alter, weiblicher Säugling in schwerkrankem Zustand, leicht benommen, auffallend blaß, aber nicht dyspnoisch, nicht cyanotisch. Es besteht Krampfbereitschaft. Haut trocken, Turgor gut, keine Exantheme, keine Ödeme. Fettpolster gering. Dermographismus. Hypertonische Muskulatur. Fontanelle  $3 \times 4$  Querfinger groß, bretthart gespannt. Rosenkranz positiv. Die

Nähte der Schädelkalotte klaffen. Keine Epiphysenaufreibungen. Blasse Mundschleimhaut, Zunge ohne Belag. Herz und Lungen: Ohne pathologischem Befund. Bauch: Starker Meteorismus. Die Milz ist 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, hart, scharfrandig. — Im rechten Oberbauch ist ein bis 1 cm oberhalb des Nabels reichender, fester Tumor zu tasten, wahrscheinlich der Leber zugehörig. Über diesem Tumor Schenkelschall. Seine genaue Abgrenzung ist palpatorisch nicht möglich. Augen: Strabismus convergens. Bulbi hervortretend. Phänomen der untergehenden Sonne.

Neurologisch: Ausgeprägte Nackensteifigkeit. PSR und ASR positiv, aber schwer auslösbar. Babinski und Brudzinski negativ.

Die sofort vorgenommene Liquoruntersuchung zeigte Zeichen einer älteren und frischeren Blutung.

Weitere klinische Untersuchungsbefunde:

Blutbild: Anämie von 65% Hb, hyperregeneratorischen Typs. 13 Normoblasten, 2 Erythroblasten. Thrombo 200000.

Im Knochenmark: Myeloblasten 2, Myelocyten 2, Jugend 4, Stab 5, Segm 83, Mono 2, Lympho: große 12, kleine 244(!), Makroblasten 3, Proerythroblasten 5, Erythroblasten 32, Normoblasten 63, Plasmazellen 1, undifferenzierbar 14. Insgesamt: Leukocytäre Reihe 19,2%, lymphocytäre Reihe 51,2%, rotes Blut 24,6%. Im Venenblut: Gesamteiweiß 6,71 g-%, Alb. 5,23 g-%, Glob. 1,48 g-%.

Es fand sich eine starke Cholesterinerhöhung: Im Serum: Gesamtcholesterin 225 mg-%, Ester 63 mg-%, freies Cholesterin 165 mg-%. In Erythrocyten: Gesamtcholesterin 162 mg-%, freies Cholesterin 110 mg-%, Ester 52 mg-%. Bilirubinwert 0,95 g-%.

Blutgruppenbestimmung: Mutter: Blutgruppe B, rhesuspositiv, im Serum  $\alpha$ . Kind: Blutgruppe 0, rhesuspositiv, im Serum kein  $\alpha$  und  $\beta$ . Die übrigen Blutuntersuchungen beim Kind ergaben annähernd normale Werte: Ca-Spiegel = 10,2 mg-%, Serum-Eisen = 57 g-%. Lediglich der Phosphorwert war stark vermindert mit 3,32 mg-%.

Die Reaktionen auf Lues waren bei Mutter und Kind negativ.

Sämtliche Leberfunktionsproben ergaben normale Werte.

Nachdem klinisch eine Erythroblastose, Lues, Leukämie und Pachymeningitis haemorrhagica interna ausgeschlossen werden konnten, verdichtete sich der Verdacht auf malignen Tumor der Leber, zumal da die Krankheit, vor allem die Kachexie, starke Progredienz zeigte. Die Anämie verstärkte sich immer mehr. Die Hb-Werte sanken auf 32, sogar 28% Hb.

Die Resistenzbestimmung der Erythrocyten zeigte eine verfrühte Hämolysebildung. Die Blutungsbereitschaft war erhöht. Therapeutisch wurde Birutan und Hämodal gegeben. Die Prognose war infaust. Das Kind starb am 28. 5. 51, nachdem ante finem hyperpyretische Temperaturen, tonische Krämpfe, besonders der rechten Körperseite, das nahende Ende angekündigt hatten.

Die *Sektion* erfolgte im Pathologisch-Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin (Leiter: Prof. W. Koch). Sie ergab folgenden gekürzten Befund:

Leiche eines 2 Monate alten, 3550 g schweren, 54 cm langen weiblichen Sänglings. Keine Totenstarre. Nur sehr geringe Totenflecke an den abhängigen Partien. Haut sehr blaß. Kurzes braunes Haupthaar. Pupillen weit, rund, seitengleich. Cornea getrübt. Das Abdomen ist gespannt und aufgetrieben, jedoch nicht fluktuierend. Keine äußeren Mißbildungen.

Innere Besichtigung: Bräunlich-rote Muskulatur, schmales trockenes Fettpolster. Spiegelnd glatte seröse Häute in den Körperhöhlen. Zwerchfellstand re. 4., li. 5. Rippenhöhe. Die Darmschlingen sind stark gebläht, graugelb. Die Lungen

liegen freibeweglich in der Brusthöhle, haben zarte blaßrosa Farbe. Der re. Oberbauch ist von einem etwa faustgroßen Tumor ausgefüllt, der vom li. Leberlappen ausgeht, knotig expansiv bis weit über die Mittellinie in die li. Bauchhöhle sich fortsetzt. Dieser Tumor ist scharf auf den li. Leberlappen begrenzt und setzt sich aus derben, konfluierenden, teils weißlich grauen, teils rötlich blauen Knoten zusammen, die ihm ein geschecktes Aussehen verleihen. Die Geschwulst bricht weder in die Nachbarorgane ein, noch dringt sie durch die Leberkapsel hindurch. Das Ligamentum hepatis bildet die scharfe Begrenzung. Die Knoten sind gegen das übrige braun-rote, feste Lebergewebe, welches im Schnitt deutliche Läppchenzeichnung erkennen läßt, makroskopisch gut abgegrenzt.

Die ganze Leber wiegt 340 g. Ihre Gallenblase ist dünnwandig, von grünlich-schleimiger Galle gefüllt. In den intakten Gallengängen keine Steinbildung. Unter der Kapsel des re. Leberlappens findet sich eine typische, nabelförmig eingezogene, kugelige, kirschgroße Tumorabsiedelung. Keine vergrößerten Lymphknoten im Bauchraum.

Die Milz ist 20 g schwer und kaum vergrößert. Sie hat eine glatte, weinrote Kapsel. Ihr Parenchym ist fest und kaum abstreifbar. Beide Nebennieren sind blaßgelb, relativ groß, flach, von fester Konsistenz, frei von Tumor. — Beide Nieren sind auffallend blaß. Sie haben deutliche Renculifurchen, ein festes Parenchym, glatte Oberflächen und gut abziehbare Kapseln. Das Mark- und Rindengewebe ist deutlich voneinander abgegrenzt. Die Nierenbecken sind zart, die Ureteren schlank. Harnblase in geringem Füllungszustand, von weißlich blasser Schleimhaut ausgekleidet. Uterus und Vagina kindlich unentwickelt, ohne pathologische Veränderungen.

Im Magen-Darmkanal graugelbe, zarte Schleimhaut ohne Neubildungen oder Defekte. Das Pankreas ist schlank und feinkörnig gelappt.

Die Organe der Brusthöhle zeigen einen den Herzbeutel leicht überdeckenden, 16 g schweren Thymus von weicher Konsistenz. Das Herz wiegt 35 g, hat zarte Herzbeutelblätter und enge Herzkammern. In ihnen findet sich flüssiges Blut. Das Foramen ovale ist geschlossen. Herzkappen und Ostien sind zart und regelrecht. Es liegen keine Herzmißbildungen vor. — Die Lungen sind auffallend blaß und haben guten Luftgehalt, keine Konsistenzverdichtungsherde. Lungengefäße und Bronchien weisen eine zarte Schleimhaut auf, die durch besondere Blässe auffällt. An der Innenseite der re. Thoraxhälfte sind mehrere bis erbsengroße, weißlich-feste Knoten unmittelbar an der Knorpel-Knochengrenze erkennbar. Beim Aufschneiden derselben quillt ein grauweißlich-homogenes, tumorverdächtiges Gewebe hervor. Die Knoten liegen unter dem Periost der Rippe. Die li. Thoraxseite ist nicht befallen. — Halsorgane: Keine auffälligen pathologischen Veränderungen.

Die Schädelkalotte ist noch weich und gut mit der Rippenschere schneidbar. Die große Fontanelle erscheint weit (3 : 4 Querfinger) und gespannt. Nach Abnahme der Kalotte und Eröffnung der Dura ergießt sich aus der hinteren Schädelgrube reichliches Blut, welches aus einer subdural gelegenen, frischen Blutung stammt. Es ist von Blutkoageln durchmischt. Das gesamte Kleinhirn ist von Blutkoageln umgeben. Hierdurch ist die Dura stark gespannt. Die Hirnwunden erscheinen abgeflacht. Die Pons ist komprimiert. Die Pia mater weist besonders in den hinteren Abschnitten eine leicht bräunliche Färbung auf. Im li. Teil der hinteren Schädelgrube befindet sich ein kirschgroßer, mit der Arachnoidea durch einen Stiel verbundener, blauroter, elastisch-kugeliger Tumor. Ein weiterer, etwa gleich großer Tumor liegt an der li. Hemisphäre in der medianen Sagittalfurche oberhalb des Balkens über dem Foramen interventriculare. Er ist in die Hirnrinde von außen eingepreßt. Eine dritte tumorartige Kugel befindet sich im Occipitallappen der re. Hemisphäre. Sie ragt über die Hirnoberfläche hervor und läßt sich

relativ leicht herausheben. Im Schnitt sind alle diese Knoten stark bluthaltig, schwammig. Sie enthalten weniger derb-graue Partien als die Geschwulst in der Leber. Die Hirnsubstanz selbst ist weich, flüssigkeitsreich, ohne sonstige Herdbildungen. Ventrikel nicht erweitert.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hauptleiden: Maligner Lebertumor.  
Todesursache: Hirnmetastasierung, Subduralblutung.

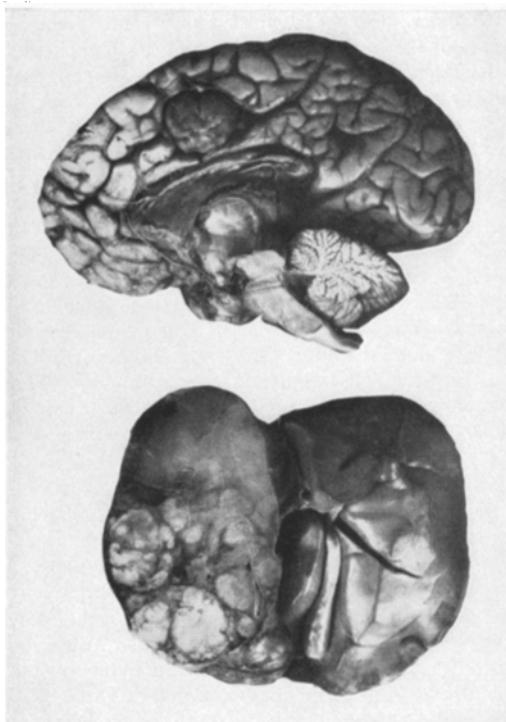


Abb. 1. Der Lebertumor und eine Metastase in der Pia mater des Median-Sagittalspaltes.

Faustgroßer grobknochiger Tumor im li. Leberlappen mit kirschgroßer Metastase im re. Leberlappen. Multiple, kirschgroße, stark blutreiche, subdurale, kugelige Metastasen in der Arachnoidea. Profuse subdurale Blutung in die hintere Schädelgrube aus einer Tumormetastase. Vereinzelte rechtsseitige subperiostale Rippenmetastasen an der Thoraxinnenseite unmittelbar vor der Knorpel-Knochengrenze. Zeichen zentralen Todes. Flüssiges Herzblut. Allgemeine starke Oligämie.

Mikroskopische Untersuchung: Für die mikroskopische Untersuchung wurden folgende Färbungsmethoden angewandt: Hämalaun-Eosin, Hämalaun-Sudan, van Gieson, Elasticafärbung nach WEIGERT, Azan, Giemsa.

Leber: Das geschwulstfreie Leberparenchym zeigt eine gewöhnliche Läppchenstruktur. Es ist gleichmäßig von breiten Capillaren durchzogen, in welchen zahlreiche kernhaltige Erythrocyten (Normocyten) und gelegentlich kleine herdförmige Ansammlungen von unreifen roten Blutzellen auffallen. Die GLISSONschen Scheiden sind sehr schmal, nicht rundzellig infiltriert. Die Gallengänge sind regelrecht. Die Leberzellen selbst sind teilweise angeschwollen, haben ein blasses Protoplasma

und blasses, chromatinarme, runde Kerne. Die unreifen roten Blutzellen (Normoblasten und Erythroblasten) unterliegen vielfach noch vor Erreichen des Reifestadiums der Karyorhexis. Dementsprechend finden sich viele Kerntrümmer in den Hämatogonien.

Der Übergang zu tumorösen Leberbezirken ist schroff, jedoch läßt die Geschwulst keine bindegewebige Abkapselung erkennen, sondern die Tumorzellen, wie auch das Capillarstroma, scheinen mit den normalen Leberabschnitten in Kommunikation zu stehen. Die Geschwulst selbst zeigt einen stets gewahrten, trabeculären Zusammenhang ihrer einzelnen, großen, balkchenförmigen, protoplasmatischen Zellen. Bisweilen legen sich die Zellen zu kleinen runden Ballen oder langgestreckten zottenartigen Gebilden zusammen. Grundsätzlich aber sind fast alle Zelltrabekel von einem sehr gleichmäßig ausgebildeten Capillargeflecht durchzogen. Diese Capillaren sind stark bluthaltig, wodurch der Geschwulst ihr makroskopisch schwammartiges Gepräge gegeben wird. Die Capillaren erweitern sich bisweilen und bilden große Seen und Hohlräume, besonders in den Randpartien der Geschwulst. An diesen Stellen komprimieren sie die molenartig in sie hineinragenden Tumorzellbalken. Letztere haben im allgemeinen sehr gleichförmige, meist kreisrunde, große, blasses, chromatinarme Zellkerne. Nur gelegentlich ist der Kern vielgestaltig und läßt Atypien im Chromatingerüst erkennen. Jedoch besteht häufige Doppelkernigkeit. Mitosen sind vorhanden, man muß allerdings in mehreren Blickfeldern suchen, um eine zu finden. In den Tumorherden der Leber vermißt man eine Lappchenstruktur. Auch Gallengänge sind nicht vorhanden. Lediglich große Septen bilden das weitmaschige Bindegewebsgerüst. Sonst sind die Tumorzellen nur von Capillarstroma begleitet. Elastische Fasern sind in diesem Capillarstroma nicht nachzuweisen.

Blutgefäßeinbrüche der Geschwulstzellen wurden nicht gefunden, jedoch ist zu bemerken, daß die Grenze zwischen Tumorzellen und Capillarbluträumen nicht immer scharf ist, so daß durchaus denkbar wäre, daß capilläre Abschwemmung von Tumorzellmaterial vorkommen könnte. Es bedürfte, mit anderen Worten, keines großen Gefäßeinbruchs, um eine hämatogene Aussaat manifest zu machen.

Sehr ausgedehnte Nekrosen, an deren Rändern massenhafte Kern- und Zelltrümmer liegen, sind vorhanden. In den Capillaren des Tumors findet sich eine stellenweise sehr lebhafte Hämopoese. Außer Normocyten im strömenden Blut sieht man auch Anhäufungen unreifer roter Blutzellen in Form von Erythroblasten und Proerythroblasten, die anscheinend wandständig dem Endothel anliegen, aus dem sie gebildet zu sein scheinen. Extravasculäre Blutbildung wird jedoch nicht gefunden. Die DISSESCHEN Räume sind zu eng, um sichtbar zu sein. Gelegentlich ist die Entscheidung der intra- oder extracapillären Lagerung einzelner Blutzellen nicht möglich. Die Dichte der Blutbildungsherde ist in den einzelnen Abschnitten des Tumors verschieden. Eine Gesetzmäßigkeit ihres Auftretens läßt sich jedoch bei der Gleichförmigkeit der Geschwulst im Primärherd nicht feststellen.

In den Metastasenherden an der Knorpel-Knochengrenze der Rippen und in der Pia mater findet man histologisch etwas reifere Strukturen der Geschwulst. Sie läßt mehr den inneren Bau eines drüsigen Organs erkennen, wobei jedoch der auch hier feststellbare trabeculäre Charakter stets an die Leber als Ausgangsherd erinnert. Die gleichartigen rundkernigen Zellen bilden hier bisweilen Schläuche und rundliche Hohlräume, die wie Rosetten anmuten, wie sie in vielen Lebercarcinomen beschrieben wurden, so daß bisweilen ein adenomatöses Bild entsteht. Auch hier ist das Stroma rein capillär, die Geschwulst ist ebenfalls sehr stark bluthaltig, auch findet man Nekrosen und Mitosen. In den Nekrosen oft starke Einblutungen. Auch in den Metastasen sieht man im Capillarstroma eine reichliche, herdförmige Bildung unreifer roter Blutkörperchen. Auch im strömenden Blut sind reichliche Normo-

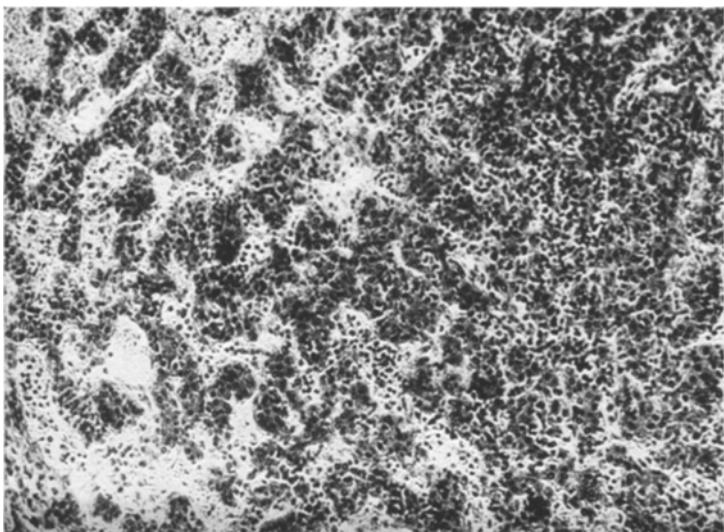


Abb. 2. Metastase der Pia mater. Übersicht über die unscharf begrenzten Tumorzellen, dazwischen kleinzelige Erythropoese in den Capillarräumen. Vergr. 1 : 40.

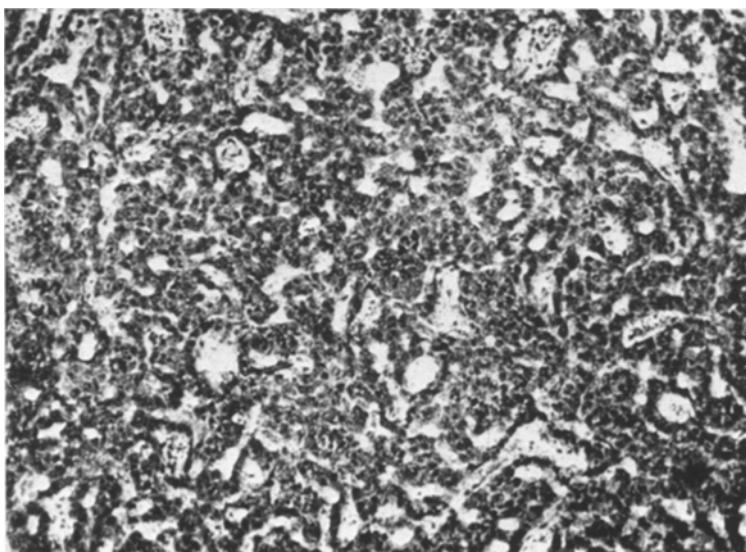


Abb. 3. Piamebastase. Rosettenartige Hohlräumbildungen, trabeculäre Struktur. Der Übersichtlichkeit wegen wurde eine Stelle mit weniger dichter Erythropoese gewählt. Vergr. 1 : 130.

cyten anzutreffen. Die Tumorherde sind durch eine breite straffe Bindegewebschicht gegen die Nachbarschaft des Hirn- bzw. Knochengewebes abgegrenzt, die annähernd an Leberkapselgewebe erinnert. Echte Gallengangsepithelien sind auch in den Metastasen nicht vorhanden.

Die Lungen wurden in verschiedenen Höhen untersucht und neben einem leichten Blähungszustand der Oberlappen, dem ein Ödem der Unterlappen und partielle Atelektasen gegenüberstanden, in einzelnen Ästen kleinerer Lungenarterien zellige Embolien festgestellt. Die Lumina dieser Gefäße, die auf Grund ihrer Muskelschicht deutlich als Arterien erkennbar waren, enthielten massenhafte, zusammengepreßte Zellkomplexe, die aus ungewöhnlich großen, rundkernigen,

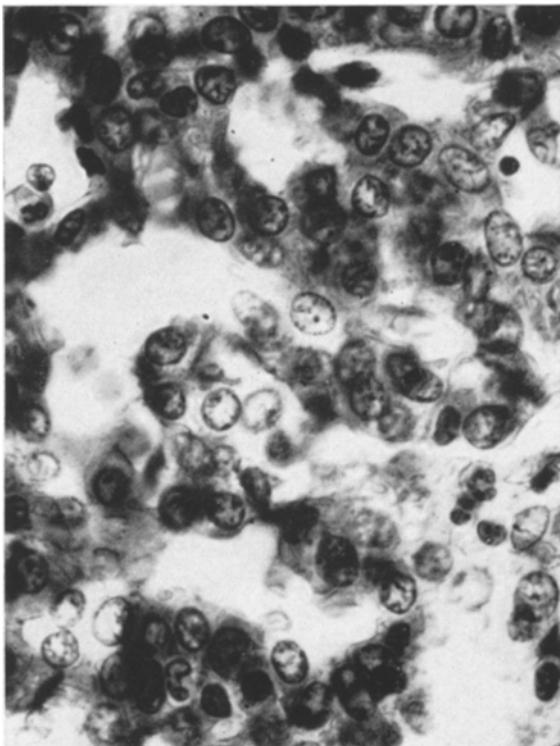


Abb. 4. Starke Vergrößerung der Tumorzellen. Man erkennt die ungewöhnlich großen rundlichen leberzellartigen Kerne mit kleinem Kernkörperchen. Vereinzelte Atypien. Primärherd. Vergr. 1 : 800.

plasmareichen Zellen bestanden. Stroma fand sich zwischen diesen Zellen nicht, wie auch infolge der Kompression keinerlei Strukturen sichtbar wurden. Einzelne Zellpolymorphien deuteten neben dem großkernigen Zelltyp auf das Vorliegen von Geschwulstzellembolien hin, die sich makroskopisch und mikroskopisch jedoch nicht zu echten Lungenmetastasen ausgeweitet hatten.

Die histologische Untersuchung der übrigen Organe, wie Herz, Milz, Nieren, Gehirn ergab keinen für unsere Geschwulst wesentlichen Befund, insbesondere keine Geschwulstmetastasierung oder -embolie.

Wir müssen gestehen, daß wir sehr lange an der Sicherheit der gestellten Diagnose: Lebercarcinom, gezweifelt haben, da in der Literatur ausschließlich bei Tumoren des Gefäßbindegewebes der Leber gleich-

zeitige Blutbildungsvorgänge im Tumorbereich beschrieben wurden. Für diese mesenchymalen Gewächse (Endotheliome, Angiome, Kaver nome usw.) mit mehr oder minder unreifem Capillargerüst ist die Bildung roter Blutkörperchen keine allzu verwunderliche Begleiterscheinung. Jedenfalls nicht, wenn sie in der Leber, einem physiologischerweise blut körperchenbildenden Organ des Fetallebens vorkommt.

Das Capillargerüst unseres Tumors hat, wenn man es isoliert betrachtet, durchaus eine endotheliale Konfiguration. Jedoch kann man nicht darüber hinwegsehen, daß die eigentliche „Führung“ im geschwulstigen Wachstum des ganzen Gewebskomplexes in den großen, rundkernigen, epithelialen Zellen liegt, die stellenweise auch die erforderlichen Atypien zeigen, die ihnen echten Geschwulstcharakter verleihen. In den meisten der in der Literatur beschriebenen Endotheliome wurde das ursprüngliche Lebergewebe zwischen den Schichten der wuchernden Endothelzellen liegend gefunden, jedoch schmal, druckatrophisch, deutlich unbeteiligt am Geschwulstwachstum. Es ergeben sich, wie man sieht, erhebliche diagnostische Schwierigkeiten, wenn man einen vorliegenden Lebertumor dieser Gattung als eindeutig epithelial oder endothelial identifizieren will. Auf diese Schwierigkeit wiesen schon viele Untersucher hin, insbesondere FISCHER-WASELS. Letzterer und seine Schüler betonten, daß die Tatsache der Blutbildung in der Geschwulst eine ganz spezielle differentialdiagnostische Bedeutung für die Endotheliome der Leber habe.

In unserer Geschwulst jedoch ist einerseits sichere Blutbildung einwandfrei festzustellen, andererseits läßt sie sich auf Grund ihrer rein trabeculären Struktur, ihrer teils polygonalen, teils bälkchenförmigen, breit protoplasmatischen Zellen mit typischen großen, runden, oft doppelten Kernen schwerlich anders als als echte Leberzellengeschwulst auffassen. Das Zellbild unseres Tumors ähnelt sehr stark den Befunden von COURVOISIER, und in neuerer Zeit GREINACHER (Fall II), welche Leberhamartome beschreiben. Hier wie dort finden wir die typischen Bälkchenstrukturen der großen Leberzellen. Gänzlich primitive, unendifferenzierte, „junge Zellen“ (nach PFUHL) von kleinzeligem Typ, wie man sie als Ausdruck der Pluripotenz, besonders in Mischgeschwülsten mit verschiedensten Richtungsdifferenzierungen fand (z. B. LEFFERS, GREINACHER), fehlen in unserer Geschwulst ganz.

Gallengangsbildungen finden sich keine. Auch läßt der Tumor jede Struktur in Läppchenform vermissen. Rosettenformen, wie sie als Versuche zur Gallengangsbildung gedeutet wurden, sind in den Metastasen vorhanden, welche durchweg ein reiferes, nicht so gleichmäßiges Bild wie die Primärherde zeigten. Es findet sich überall ein monoton anmutendes, trabeculäres, anscheinend oft syncytiales Gerüst großer, im allgemeinen relativ reif erscheinender Zellen mit runden, großen, chromatinarmen

Kernen, deren Zwischenräume — sie stehen weit auseinander — durch ein reines Capillargeflecht ausgefüllt werden, in dessen Maschen reichliche Hämatogonien und Hämatoblasten mit Riesenkernformen, aber auch reifere Normoblasten zu finden sind. Unreife Zellen der myeloischen Reihe scheinen zu fehlen. Hin und wieder sieht man einen Leukocyten eingestreut, jedoch entspricht ihre Zahl etwa der des gewöhnlichen Blutstromes in den Capillaren.

Der histologische Gesamteindruck ist oft mehr der eines gutartigen Hamartoms, trotz gewisser Polymorphie der Kerne und Zellen und trotz gelegentlicher Mitosen. Jedoch lassen die vorhandenen Metastasen keinen Zweifel am Vorliegen eines echten Carcinoms. Die Begrenzung des Tumors von den normalen Leberzellen ist unscharf. Die Zellen scheinen allmählich ineinander überzugehen, ebenso wie auch das Capillarnetz miteinander verflochten zu sein scheint, ein Befund, der in ähnlicher Weise auch von GOLDZIEHER und BOKAY bei Lebercarcinomen erhoben wurde. Für die Propagation des Tumors haben sie bei 14 Fällen von Lebercarcinom den Blutweg (Capillareinbruch des Tumors) angegeben. Auch in unserm Fall vollzieht sich die Ausbreitung hämatogen, wie die Geschwulstzellembolien in den Lungenarterien beweisen.

Solide Partien hat die Geschwulst keine, sondern sie ist überall schwammartig von ihrem typischen Capillarstroma durchzogen. Dieses Capillarstroma wird von vielen als charakteristisch und differentialdiagnostisch auswertbar für echte hepatocelluläre Geschwülste angeprochen (WEGELIN, YAMAGIWA und KIKA).

Der dadurch bedingte Blutreichtum der Geschwulstherde läßt z. B. in der Dura mater makroskopisch zunächst angiomatöse Bildungen vermuten (s. Abb. 1).

Es lag uns wegen der theoretischen Folgerungen vor allem an der möglichst sicheren differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Endotheliom und hepatocellulärem Hamartom. Und wir kamen trotz der vorhandenen und nach dem Schrifttum wegweisenden Erythropoese nicht zu der Überzeugung, ein Endotheliom, sondern ein „Hepatom“ — um eine von YAMAGIWA eingeführte Bezeichnung zu gebrauchen — vor uns zu haben. Es ist vielleicht ergänzend hinzuzufügen, daß entsprechend der epithelialen Leberzellwucherung auch eine gleichzeitige „Mitwucherung“ der Capillarzellen vonnöten und vorhanden sein muß, wenn es sich um keine solide, sondern um eine derart capillarreiche Geschwulst handelt wie diese. Man könnte allenfalls an eine Mischgeschwulst denken, wie sie in der Leber in zahlreichen Kombinationen vorkommt. Eine Mischgeschwulst setzt sich jedoch im allgemeinen aus verschiedenen, voneinander getrennten Anteilen zusammen, während hier eine synchrone Proliferation zusammengehöriger Elemente besteht. Es ist daher

der Capillarwucherung keine größere Bedeutung zuzumessen als der oft erheblichen Stromawucherung bei vielen Carcinomen. Wichtiger erscheint uns jedoch, daß die von einigen Untersuchern als typisch bezeichneten endothelialen Riesenzellen in unserm Fall völlig fehlten. Die Atypie, soweit vorhanden, bezieht sich ausschließlich auf die großen, runden, oft plumpen und mehrkernigen Leberzellen. Das gab den Ausschlag für unsere Diagnose: Leberzellcarcinom.

*Das Besondere und, soweit wir übersehen, Einmalige an diesem Fall ist jedoch die Hämopoese nicht nur im Primärtumor, sondern auch in den Metastasen der Pia mater und im Knochen.* Da es als sicher anzunehmen ist, daß die Blutbildung nicht von den Leberzellen selbst ausgeht, sondern vom Capillarstroma, so erhebt sich die Frage, ob dieses Stroma ein spezifisches und unabtrennbar zum Tumor gehöriges ist, welches mit den Geschwulstzellembolien hämatogen in die Pia mater und die Rippen eingeschleppt wurde, oder ob es sich um ein ortständiges, erst sekundär in die angesiedelten Tumorzellen eingewuchertes Stroma handelt.

Die allgemeine Geschwulstpathologie (BORST, BÜCHNER) nimmt an, daß nur die Geschwulstparenchymzellen selbst in die Blutbahn einbrechen, den sog. Geschwulstzellthrombus bilden, mit dem Blutstrom fortgeschleppt werden und am Absiedelungsort nach einer gewissen Vermehrung von ortständigen Bindegewebs- und Gefäßsprossen strukturiert werden. Im übrigen ist die Vergrößerung des Tumors, sein Wachstum von einer gleichsinnigen Proliferation des ernährenden und stützenden Bindegewebsstromas der Nachbarschaft mehr oder minder abhängig. Daß das Stroma vom Primärherd her mit verschleppt wird, gewinnt wenig Wahrscheinlichkeit. Wir haben, um dieser Frage nachzugehen, die einzelnen Lungenlappen unseres 2 Monate alten Kindes in Stufenschnitten histologisch durchuntersucht, um alle Geschwulstzellembolien in den Lungenarterienästen sichtbar zu machen und eine jede auf Bindegewebszellen, Blutkörperchen und vor allem auf Capillaren zu prüfen. Es fanden sich jedoch lediglich dicht zusammengepreßte Tumorzellkonglomerate ohne jedes Stroma, geschweige denn Hämopoeseherde.

Wenn also die sehr wahrscheinliche Annahme Berechtigung hat, daß das Tumorstroma von außen, d. h. vom Wirtsgewebe her in die Geschwulstmetastase hineinsproßt, so kann man an Hand unseres Falles mit größter Sicherheit folgern, daß junge, in einem bestimmten, unreifen Stadium befindliche Leberzellen (hier: Lebergeschwulstzellen) die spezielle Eigenschaft besitzen, daß sie das durchziehende Capillarnetz zur Bildung roter Blutkörperchen zu veranlassen. Diese induzierende Wirkung der Leberzellen scheint, da sie offenbar allerorts einzutreten vermag, nicht an ein spezifisches Gefäßbindegewebe geknüpft zu sein. Letzterem fällt vielmehr nur eine sekundäre Rolle zu, wenn es auch mit dem metastatisch eingeschwemmten Tumorzellmaterial zu einer organoiden

Einheit verschmilzt. Eine gewisse Abstimmung des gegenseitigen Reifegrades scheint allerdings Vorbedingung für das Zustandekommen der Hämopoese zu sein, da es anders kaum erklärt werden könnte, warum die Blutbildung ein so relativ sehr seltenes Ereignis in den Lebergeschwülsten ist. In den sehr zahlreichen Arbeiten über ein reiches Material von Lebercarcinomen von LÖHLEIN, GOLDZIEHER und BOKAY, MIEREMET, MIROLUBOW, ROSENBUSCH haben wir keinerlei Angaben über Blutbildung innerhalb der Geschwülste gefunden.

Daß eine Induktionswirkung auf die Capillarendothelien nur von Leberzellen ganz bestimmten Reifegrades ausgeht, schrieben schon FRENKEL und SSOLOWJEW. Auch unsere Geschwulst ist — trotz Gefäßeinbruchs und Metastasierung — histologisch nicht als unbedingt unreif zu bezeichnen, sondern sie entsprach eher einem embryonal-trabeculären Leberzellgerüst von adenomatösem Einschlag, für welches PEIPER die Bezeichnung „Malignes, embryonales Leberadenom“ prägte. Denn sowohl bei den absolut undifferenziert bösartigen Leberkrebsen als auch bei den hoch ausdifferenzierten Leberadenomen — etwa in Cirrhoselebern — vermißt man im allgemeinen die Blutbildung. Auch hat unter Umständen das jugendliche Alter des Geschwulsträgers eine gewisse Bedeutung für das Zusammentreffen der Geschwulst mit Hämopoese.

Die Blutbildung selbst geht nach unsrern Beobachtungen vorwiegend intravasculär aus den unreifen Endothelzellen vor sich, wie es auch SCHRIDDE, M. B. SCHMIDT, LOBENHOFFER angegeben haben. FRENKEL dagegen hält die Blutbildung in Lebertumoren des Schafes für ausschließlich extravasculär. Er sah Anhäufungen von unreifen Blutzellen außen, neben den Capillarwänden. Nach unserer Meinung kann diese Divergenz der Beobachtungen so erklärt werden, daß die DISSESCHEN Räume in jedem Falle eine verschiedene Weite haben. Da die Endothelien einschichtig, die Capillarwände daher nur dünn sind, so daß eine Zelle ohne weiteres nach innen oder nach außen entwickelt werden kann, ist es durchaus denkbar, daß der ganze Streit um intra- oder extravasculäre Blutbildung gegenstandslos wird, wenn man den Zustand der DISSESCHEN Räume in jedem einzelnen Fall berücksichtigt.

Theoretische Bedeutung erhalten unsere Befunde auch für die bisweilen immer noch angezweifelte Tatsache der autochthonen Blutbildung in der Leber, speziell bei Leukämien (STORTI).

Daß die Blutbildung in unserm Fall als autochthon angesehen werden muß, darüber kann wohl kein Zweifel bestehen. Gerade das Auftreten der Erythropoese auch in den Metastasen des Lebertumors weist stark darauf hin, daß beide Elemente untrennbar miteinander verbunden sind. Die metastatische Einschleppung unreifer Blutzellen in die verschiedenen Tumorherde kann wohl als gänzlich unwahrscheinlich undiskutiert bleiben.

Es mußte jedoch durchaus erwogen werden, ob bei unserm Fall unter Umständen eine gleichzeitige fetale Erythroblastose neben dem Lebertumor vorlag, obwohl auch das der Bedeutung der Blutbildung in den Metastasen keinen Abbruch getan hätte.

Die Frage ließ sich leicht klären durch die Feststellung, daß Mutter und Kind rhesuspositive Personen waren. Die Tatsache, daß auch in den „normalen“ Leberabschnitten eine, wenn auch wesentlich geringere Blutneubildung als in den Tumorbereichen bestand, läßt sich wohl zwanglos damit erklären, daß wir bei vielen Neugeborenen und auch Säuglingen, die entweder nicht ganz reif oder aber von Geburt an schlecht entwickelt, krank sind, eine gewisse Persistenz der intrahepatischen Blutbildung beobachten können. Ob dies nun als eine bestehenbleibende „Blutbildungsreserve“ oder als lediglich verzögerter Entwicklungsvorgang aufzufassen ist, möge dahingestellt bleiben. Man ist jedoch geneigt, es als etwas Sinnvolles anzusehen, da ja gerade bei Anämiekrankheiten der Säuglinge (Rhesusfaktor) die intrahepatische Blutbildung in der Leber bestehen bleibt und vermutlich gegenüber dem Fetalenleben sogar intensiviert werden kann.

Bösartige epitheliale Geschwülste bei Kindern sind nicht allzuoft beschrieben worden. ROSENBUSCH stellte 1926 32 Fälle in der Literatur im Alter zwischen 4 und 15 Jahren fest. In allen diesen Fällen wurde nichts über Blutbildung berichtet. BERSCH teilte 4 Fälle von hepatocellulärem Krebs mit, deren 3 Knochenmetastasen aufwiesen. ROSENBUSCH wendet sich auch der Frage der Genese zu und kommt auf Grund morphologisch-statistischer Untersuchungen zu dem Schluß, daß alle Lebertumoren bei Kindern ihre prädisponierende Ursache in dysgenetischen Fehlbildungen haben, eine Meinung, die auch MATTHIAS teilt. Auch in neuerer Zeit finden sich Hinweise auf die notwendige Einordnung dieser Geschwülste unter die Hamartome im Sinne EUGEN ALBRECHTS, zumal hier die Möglichkeit der Entwicklung des Tumors aus einer Cirrhose mit Sicherheit entfällt (GREINACHER).

Wir können auf Grund unseres einen Falles zu dem Problem keine Stellung nehmen, möchten aber den Zusammenhang mit der Blutbildung als ein beachtenswertes Kriterium der bisherigen Anschauung hinzufügen. Der Synergismus zwischen Leber- und Capillarwandzelle ist ein eindrucksvolles Beispiel für das Zusammenwirken zweier Zellarten zu einer einheitlichen funktionellen Leistung. Ihre offensichtliche gegenseitige Abhängigkeit erweitert die Vorstellung von der isolierten, zentralen Monopolstellung der Zelle in der Kausalforschung der Pathologie.

Einen gleichsinnigen Beweis hierfür liefert auch die Tatsache, daß Blutbildung in Endotheliomen im allgemeinen nur dann vorkommt, wenn diese Gewächse ihren Sitz in der Leber haben; es ist die junge, unreife Leberzelle, die einen integrierenden Anteil an der Hämopoese des mesenchymalen Gefäßgerüstes zu besitzen scheint. Ob dieser „Faktor“ der gleiche ist, der sich auch in der Therapie der perniziösen Anämie mit Leberpräparaten und Verzehr roher Leber geltend macht, sei lediglich zur Diskussion gestellt.

*Zusammenfassung.*

Es wird über einen Fall von primärem, metastasierendem Leberkrebs beim Säugling berichtet, der im Primärherd und in den Metastasen fetale Blutbildung zeigt. Die theoretische Bedeutung dieser Tatsache und die offenbar induzierende Wirkung der unreifen Leberzelle auf junge Capillarendothelien zur Blutbildung wird erörtert. Die Hämopoese erweist sich hier als das Produkt eines Synergismus zweier verschiedener Zellarten mit echter Induktion.

**Literatur.**

ALBRECHT: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, H. I. — BERSCH: Virchows Arch. **251**, 279 (1924). — BORST: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — BÜCHNER: Allgemeine Pathologie. München 1950. — FISCHER-WASELS: Frankf. Z. Path. **12**, 399 (1913). — FRENKEL: Virchows Arch. **273**, 611 (1929). — GOLDZIEHER u. v. BOKAY: Virchows Arch. **203**, 175 (1911). — GREINACHER: Beitr. path. Anat. **111**, 1 (1950). — HOMMERICH: Frankf. Z. Path. **1**, 126 (1907). — LEFFERS: Beitr. path. Anat. **105** (1941). — LOBENHOFFER: Beitr. path. Anat. **43**, 124 (1908). — LÖHLEIN: Beitr. path. Anat. **42**, 531 (1907). — MATHIAS: Zbl. Path. **30**, 470 (1920). — MIEREMET: Z. Krebsforschg **17**, 268 (1920). — MIROLUBOW: Virchows Arch. **209**, 367 (1912). — PEIPER: Jb. Kinderheilk. **75**, 96 (1912). — ROSENBUSCH: Virchows Arch. **261**, 326 (1926). — SCHRIDDE: Münch. med. Wschr. **1908**, 1057. — SSOLOWJEW: Beitr. path. Anat. **88**, 337 (1932). — WEGELIN: Virchows Arch. **179**, 95 (1905). — YAMAGIWA: Virchows Arch. **206**, 437 (1911).

Dr. FRIEDRICH STEIN, Berlin-Westend, Krankenhaus Charlottenburg,  
Spandauer Berg 1.

---