III. Zur Entwicklung der secundären Lebercarcinome.

Von

Dr. B. Auerbach,

(Land-Irrenanstalt Eberswalde).

Nicht gar selten kommt es zur Beobachtung, dass metastatische Carcinomknoten der Leber in den Portalcanälen ihren Sitz haben. Diese Thatsache scheint auf die Bahn hinzuweisen, auf der die Krebskeime in die Leber gelangen, nämlich auf die Wurzeln der Ven. portae, wofür auch der Umstand spricht, dass fast $\frac{2}{3}$ der secundären Lebercarcinome im Gefolge von Krebs im Gebiete der Pfortaderwurzeln auftreten. (Nach einer Statistik aus der Charité von Riesenfeld war in 59 diesbezüglichen Fällen schon der Magen 29mal primär erkrankt). Aber auch bei vielen anderen ausser dem eigentlichen Bereich der Pfortader gelegenen Organen ist ein Transport von Krebsseminien durch die Gefässe in die Leber, abgesehen von einer Verbreitung durch die Lymphgefässe oder durch Vermittlung von Lungenmetastasen verständlich, so für den primären Nierenkrebs durch die Anastomosen zwischen den Renalvenen und den Ven. mesent., bei Uteruscarcinomen durch die Anastomosen zwischen Plex. utero-vaginal. und haemorrhoid., bei Carcinoma oesophagi nach Petri durch Anastomose zwischen den Ven. oesophag. infer., und der Ven. gastr. sup. Für Geschwülste der Schädelhöhle und Orbita ist es durch experimentelle Untersuchungen von Köslers und Diemer (Diemer: Ueber die Pulsation der Ven. cava inf. etc. Inaug.-Diss. Bonn 76) sehr wahrscheinlich gemacht, dass Partikelchen aus pathologischen Herden am Schädel, die in das rechte Herz gelangen, durch einen regurgitirenden Blutstrom in die Ven. cava inf. und in die nahe dem rechten Herzen spitzwinklig in die Cava inf. einmündenden Lebervenen geschleudert werden. Aber mehr als solche Erwägungen sind für die Frage Leichenbeobachtungen von Bedeutung, die für die Genese der Metastasen in der Leber die Deutung durch Embolie von verschleppten Partikeln unbedingt fordern. In der Literatur sind zahlreiche Fälle verzeichnet, wo bei metastatischen Lebercarcinomen die Verzweigungen der Ven. port. mit Krebsmassen gefüllt waren. Aber die Erklärungen der Autoren weichen sehr auseinander, wie diese Massen im Inneren der Gefässe entstanden sind, in welchem Zusammenhang sie mit dem primären Krebs und in welchem Verhältniss zu ihnen die secundären Leberknoten stehen. Man könnte nach den differenten Deutungen schon erwarten, dass eben die Verhältnisse in den einzelnen Fällen nicht dieselben waren. So fassen die einen die Gefässthromben auf als entstanden durch Perforation eines Venenastes durch Krebs und Fortwuchern des letzteren im Inneren der Gefässe nach beiden Richtungen, andere lassen den Krebs vom Inneren der Gefässe her oder von aussen auf die Venenwand übergreifen und entlang derselben und zugleich im Lumen nach beiden Richtungen vordringen; eine dritte Annahme sieht in den Krebsmassen umgewandelte Thromben, wahrscheinlich in Folge einer Infection des Thrombus durch embolische Krebszellen, und endlich eine vierte Auffassung ist die, dass die carcinomatöse Bildung in den Venen gewucherte Emboli darstellt. Auf welche Weise diese in die Circulation gelangt waren, war nicht immer zu ermitteln. Bezüglich des Verhältnisses der thrombosirten Gefässe zu den Leberknoten so bilden sich diese nach den beiden ersten Auffassungen, dass der intravenöse Krebs durch directe Propagation eines solchen aus der Nachbarschaft hervorgeht, entweder im continuirlichen Anschluss an den Venenkrebs oder dieser bildet sich durch Hineinwachsen

des auf irgend welche Art entstandenen Leberknoten in die Gefässe. Dieser letzte Modus der Entwicklung von krebsigen Venenthromben scheint übrigens, nach den diesbezüglichen Angaben zu schliessen, nicht selten zu sein. Dem gegenüber fehlt's aber auch nicht an Beobachtungen, wo die Gruppierung der Knoten, die Art der Thrombosirung und die übrigen Verhältnisse die Deutung unabweislich erscheinen lassen, dass die Thromben und die metastatischen Knoten aus verschleppten zelligen Krebs-elementen hervorgegangen sind. Auch für solche Fälle ist es mehrfach gezeigt worden, dass der Krebs primär an irgend einer Stelle in eine Vene hineingewuchert war, und dass von hier aus die Emboli sehr wahrscheinlich ausgegangen waren. Dass aber einfache zellige Emboli in der Gefässlichtung zur Gewebsproliferation fortschreiten können, darüber haben die schönen Experimente von Cohnheim und Maas Licht verbreitet. (Zur Theorie der Geschwulstmetastasen, Virchow's Archiv 1877 LXX. Heft 2.) Die in die Ven. jugul. eingebrachten und in die Lungenarterien verschleppten Periostlappchen wurden hier von den Vasa vasorum aus gleichwie gewöhnliche rothe Thromben vascularisirt. Für die Krebs-emboli kann man aber erwarten, dass sie diese Bedingung zur Krebsbildung nicht minder finden. Einen Fall, wo dieser Entwicklungsprocess der Lebermetastasen aus Embolis zu Tage tritt, berichtet z. B. Naunyn (Archiv für Anal. und Phys. und wiss. Heilk. 1866). Bei einem Fungus haematodes der linken Niere fanden sich die Venen des Mesocolon z. Th. von krebsigen Thromben gefüllt und auf und in der Leber zahlreiche kleinste bis kirschkerugrosse ecchymosenähnliche Flecke. Im Quer- und Längsschnitt derselben war fast überall ein thrombosirter Pfortaderzweig. An der Theilungsstelle eines kleinen Astes sass ein reitender Thrombus, und in ihm waren zahlreiche Zellen, die denen in der Niere und in den Venen des Mesocolon gleich waren. — Waldeyer sah bei Pyloruskrebs Krebsemboli in den Pfortaderästen. Die Zellen hatten selbst mehrere Kerne, hatten stellenweise die Gefässwand durchsetzt und waren in das begleitende Bindegewebe bis zwischen die Leberzellereihen fortgewuchert. Schüppel (Archiv der Heilk. 1868) beschreibt einen metastatischen Leberkrebs in Folge eines melanotischen Chorioidealtumors, wo neben zahlreichen kleinen Krebsknoten die grösseren Zweige der Pfortader, der Lebervenen und das Capillarnetz in ausgedehnter Weise mit Krebszellen gefüllt waren. Dem ähnlich ist die Implantation von Zellen in die Milz-, Leber- und Nierengefässe aus einer pigmentirten Chorioidealgewulst, die Eherth erwähnt. (Virchow's Archiv. I. VIII.) In einem Fall von Laveran (Gaz. hebdomadaire 69) war ein Carcinom der Halsdrüsen in die Ven. jug. perforirt, und es fanden sich zahlreiche Krebszellen in den Gerinnseln des rechten Herzens, Knoten in Lungen, Leber etc. Dem analog sah Birch-Hirschfeld nach einem primären Hodenkrebs die benachbarten Venen krebsig thrombosirt, Krebszellen in einer einem Papillarmuskel des rechten Herzens aufsitzenden Vegetation und Knoten in Lungen und Leber; Felz ferner im Gefolge eines Cardiacarcinoms zahlreiche Knötchen in der Leber mit denselben Elementen wie im Magenkrebs: dieselben waren aber auch in den zu den Knoten führenden Pfortaderverästelungen und in vielen vom Cardiacarcinom ausgehenden Wurzelästchen der Ven. portae. Diese Beispiele liessen sich um viele aus der Literatur vermehren, wenn überhaupt dieser Modus der Metastasenentwicklung durch fortgeführte und fortgewucherte Emboli in den Gefässen noch angezweifelt würde. Selbstverständlich gelten hier unter Gefässen auch die Lymphbahnen, die auch vielfach mit Krebszellen verstopft gefunden wurden, z. B. die Chylusgefässe der Darmzotten nach Pyloruscarcinom, die Lymphgefässe der Darmserosa, des Zwerchfells nach Magencarcinom etc. —

Trotz alledem aber sind wir durchaus nicht berechtigt, diesen Entwicklungsprocess ohne Weiteres allen Lebermetastasen zu substituiren, da dieser Process einerseits nicht allzuhäufig nachgewiesen werden kann, andererseits es nach dieser Aufnahme schwer verständlich erscheint, dass die Standorte der Metastasen nicht in der Richtung des Blut- oder Lymphstromes von dem primären Herde gelegen sind. So bemerkt z. B. auch Virchow, der die Möglichkeit einer Infection durch den Transport losgelöster Zellen in den Gefässen wohl zulässt, dass es wenig für diese Deutung spreche, wenn nach einem Brustkrebs eine Erkrankung der Leber stattfindet, während die Lunge freibleibt (Cellulopathol. p. 545) und Billroth u. A. beobachteten mehrere Fälle von metastatischem Krebs im Hirn nach Carcin. mammae. Diesen Widersprüchen könnte man versuchen, durch die Hypothese zu begegnen, womit Cohnheim und Maas auf Grund ihrer schon erwähnten hochinteressanten Versuche die Metastasirung einer Geschwulst in einem einzigen Organ oder System erklären. Auch in solchen Fällen sollen die Zellen überall hin verschleppt werden; aber nur in dem betreffenden Organ finden sie in Folge dessen verminderter Widerstandsfähigkeit i. e. des Mangels an der physiologischen Fähigkeit, das ihm Fremde und Nutzlose zu eliminiren, den günstigen Boden zur Weiterentwicklung, während sie an anderen Orten zerstört resp. resorbirt werden, gleichwie die in die Ven. jug. eingebrachten Periostlappchen, die in die Lungenarterien geführt bereits zur Production von Knochenlamellen gediehen waren. Jedenfalls sind aber hier wie

überhaupt für die embolischen Processe viele andere bis jetzt nicht allseitig geklärte Verhältnisse mitbestimmend, die Capillarverhältnisse in den einzelnen Organen, die Function derselben, die Menge des embolischen Materials u. s. w. Der nicht genügende Erfolg vieler angestellten Krebsimpfungen auf Thiere, deren Resultatlosigkeit ohnehin gegen eine Metastasirung des Krebses beim Menschen durch verschleppte Zellen oder gegen die Impfbarkeit desselben von Mensch zu Mensch nichts beweisen könnte, könnte nach obiger Hypothese darauf bezogen werden, dass die übergeimpften Elemente an und für sich entwicklungsfähig nicht die zur Proliferation nöthigen Bedingungen vorfinden, vielmehr gemäss der physiologischen Energie der Organe resorbirt werden. —

Aber auch solche Hypothesen können uns keineswegs die Zahl der directen Beweise ersetzen, deren es bedarf, um die Annahme einer Krebsembolie für alle Fälle zu generalisiren. Vielmehr gehen auch die competentesten Forscher nicht über die Behauptung hinaus, dass diese eine Art der Metastasenbildung für einzelne Fälle sicher gestellt sei. Jeder neue Fall erfordert daher eine specielle Untersuchung in Bezug auf diesen Punkt. —

So lässt auch die Eingangs erwähnte Gruppierung der Leberknoten in den Portalkanälen nicht ohne Weiteres obige Deutung zu, wovon auch Rindfleisch warnt, und worüber mich vor kurzem wieder ein Fall belehrt hat, der mir einiges Bemerkenswerthe zu haben scheint, so dass ich ihn mit gütiger Erlaubniss meines verehrten Chef, Herrn Geh.-Rath Dr. Zinn, kurz mittheile. Obwohl es hier bei der ersten Betrachtung den Anschein hatte, als wären metastatische Geschwülste um die Gefässe herum placirt, hatte man es in Wirklichkeit doch nur mit einem continuirlich fortgeleiteten Krebse zu thun. —

Die Sache betrifft einen 67 Jahre alten Schiffer, der stark hereditär psychisch belastet und starker Brantweinrinker vor 29 Jahren unter Depressionerscheinungen, die sich mit religiöser Schwärmerei verbanden und auf Grund von Hallucinationen später häufig in Erregungszustände übergingen, erkrankt, und seitdem rasch verblöndend ein ständiger Bewohner der Irrenanstalt war. Im Anfange des Jahres 1876, bis wohin er auf dem Felde beschäftigt war, fing er trotz sehr guten Appetits an abzumagern. Haut und Schleimhäute wurden wachsbleich, beim Verlassen des Betts stellten sich häufig Schwindelanfälle ein und zeitweise Oedem der Beine. Unter zunehmender Abmagerung und Anämie aber bei andauernd gutem Appetit hielt dieser Zustand bis August 1878 an, ohne dass eine palpable Ursache aufzufinden war, oder andere subjective Klagen als über häufige Schwindelgefühle vorgebracht wurden. Um diese Zeit wurden mehrmals consistente Speisen sofort nach der Aufnahme mit viel Schleim vermischt erbrochen. Mikroskopisch fand sich darin nichts Abnormes. Thoraxuntersuchung ergab ausser blasenden systolischen Herzgeräuschen nichts Pathologisches. Der Bauch war schlaff und eingesunken, so dass Wirbelsäule und Aorta leicht durchgefühlt werden konnten. Der Percussionsbezirk des Magens war klein. Kein Ascites, kein Oedem, kein Albumen im Harn, keine Temperatursteigerung, normal gefärbte Stühle. Die Magensonde traf erst 41 Ctm. lang eingeführt bei dem mittelgrossen Manne auf eine auffallende Resistenz. Nach einer Remission von 14 Tagen stellte sich das Erbrechen in obiger Weise anfangs nach einzelnen Mahlzeiten, dann immer häufiger ein. Gegen Mitte October wurde der Kranke auch nach Zunahme flüssiger Nahrung nicht mehr davon verschont. Unterdeß hatten sich auf dem Rumpf viele linsengrosse Petechien entwickelt, seit Anfangs October auch starker Ascites ausgebildet, so dass eine ausgiebige Palpation des Abdomens nicht mehr möglich war. Nach mehrtägiger Agonie unter stark subnormalen Temperaturen erfolgte am 12. November der Tod. —

Die Section ergab: Pachymeningitis ext. im Bereich der Kronen-, Pfeil- und Lambdanähte. Auf der Innenfläche der Dura cerebr. der Convexität und der Schläfengruben zahlreiche leicht abspülbare Hämorrhagien. Thalgrosse frische Arachnoidabblutungen über dem Vorderhorn. Im Bereich beider Vorderhörner deutlicher ausgeprägt in dem linken vom unteren Cervical- bis zur Hälfte des Dorsal-Rückenmarks rothe Erweichung. Hydrops abdom. et thorac. dextr. Splenisation des linken Unterlappens. Adiposit. cordis. Magen, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Colon transversum fest mit einander verwachsen. Wenige Ctm. oberhalb der Cardia ist die Windung des Oesophagus um's Mehrfache verdickt und derb bis zur Cardia. Von hier bis zur Mitte des Magens in der ganzen Peripherie ist die Magenwand von sehr beträchtlich vermehrter Dicke, die von der kleinen zur grossen Curvatur circular fortschreitend gegen letztere hin allmählig abnimmt. In den derben fibrösen Geweben treten einzelne Knoten hervor. Entlang der kleinen Curvatur geht die schwierige Verdickung bis kurz vor den Pylorus. An der Cardia zeigt die Schleimhaut in einer Ausdehnung von über Handflächengrösse ein zottiges schmutzig rothgraues Aussehen. Das Pankreas nach hinten fest mit grossen markigen Drüsen verwachsen, lässt in der rechten Hälfte intactes Drüsengewebe erkennen. Die Leber mit vielen Sehnenflecken auf dem linken Lappen, von nahe normaler Grösse, wenig blutreich, Acini deutlich erkennbar mit blassgelber Peripherie und blassrothem Centrum. Auf dem

Durchschnitt erscheinen viele linsen- bis über kirschgrosse derbe weisse Knoten, die schon makroskopisch fast sämmtlich auf der Durchschnittsfläche das Lumen eines Gallenganges und von Blutgefässen zeigen, meist so, dass der Gallengangsquerschnitt, der durch die Färbung deutlich ist, im Centrum des Knotens liegt. Wo Gallen- und Blutgefässe im Längsschnitt getroffen sind, sind sie ebenfalls vielfach von der schwierigen weissen Masse in den Knoten entsprechender Breite umgeben. Die Wandung der Gallenblase ist um's Mehrfache verdickt, fest, ihre Innenfläche von schmutzig rothem oder grauem zottigen Aussehen, der Inhalt dunkelschwarze zähflüssige Galle. In der Porta hepat. treten die Lumina der grossen Blut- und Gallengefässe in normaler Weite zu Tage, jedoch sind sie von einem $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Ctm. breiten, derben, weissen Gewebe umgeben, das sowohl mit der Gallenblase als den markigen portalen Drüsen zusammenhängt. Ein abnormer Inhalt ist nicht in den Gefässen. Der vereinigte Ductus choled. und pancreat. ist gut durchgängig, die Wandung und Umgebung nicht infiltrirt. Das ganze Mesenterium stellt eine dicke, derbe auf der Vorderfläche glatte Platte dar, die auf dem Durchschnitt viele markige Knoten einschliesst. Auch die Retroperitonealdrüsen in der Umgebung der Aorta und Ven. cava asc. sind markig und vergrössert. Die in ihrer Nähe verlaufenden Mesenterialvenen bilden bleistiftdicke rothe Stränge. Aufgeschnitten zeigen sie sich von einer weichen gelbrothen Masse erfüllt, die der gerötheten Innenwand nicht adhärirt. —

Eine genaue makro- und mikroskopische Untersuchung lehrte unzweideutig, dass das Carcinom von der Porta aus, — ob von der Gallenblase konnte wegen der gleichzeitigen Verwachsung mit den degenerirten Portaldrüsen nicht entschieden werden, — in den grossen Portalkanälen in deren ganzen Umfang continuirlich fortgewachsen war. Sämmtlich darin eingeschlossene Gefässe, Art. hep., ven. port. und Gallengang zeigten ganz unveränderte Wandung und Lumen. Die anstossenden etwas atrophischen Leberzellenreihen setzten sich meist scharf gegen das Carcinom ab. Wo selten einmal eine Krebsinfiltration im Lebergewebe anscheinend unabhängig von den Portalkanälen erschien, konnte man sich bei genauerer Prüfung überzeugen, dass sie doch einem aus einem stärkeren infiltrirten Portalcanal sich abzweigenden Interlobularästchen folgte. Doch waren diese Bilder immerhin nicht häufig; meist fand sich der Krebs in der Umgebung der grösseren Gefässzweige. Verfolgte man die Portalgefässe von der Porta aus, so hatte man die schönste Illustration von der Verbreitung des Carcinoms in der Leber im Verlauf der Glisson'schen Gefässscheide. Die Structur entsprach vollkommen der des Magenkrebses und der übrigen Organe: dichtes bindegewebiges Stroma stellenweis kleinzellig infiltrirt, und runde, ovale oder langgestreckte Alveolen, in denen Zellen von verschiedener Gestalt und Grösse von 12—25 μ , zum kleinsten Theil mit einem oder mehreren hellen Kernen zum grossen Theil verfettet und viele freie Kerne und Protoplasmamassen eingebettet lagen. — Ausserdem traten makroskopisch in einzelnen kleinen Aestchen der Ven. port. nicht adhärende gelbrothe Gerinnsel zu Tage, die mikroskopisch sich als zerfallene gewöhnliche Thromben erwiesen, aber mehr oder weniger zahlreiche den obigen Krebszellen gleiche Elemente einschlossen, ohne dass aber in der Umgebung der Gefässchen eine Veränderung zu sehen war. Die oben erwähnten in der Nähe der markigen Retroperitonealdrüsen verlaufenden Venen waren von Krebsmassen auf verschiedene weite Strecken thrombosirt. Das Carcinom der übrigen Organe bot nichts Bemerkenswerthes. Das zottige Aussehen der Magen- und Gallenblasenschleimhaut war durch Ulceration der Neubildung veranlasst. —

Das Interesse bei dem Leichenbefund nimmt das Bild des Leberdurchschnitts in Anspruch, welches sich in dieser Form meist nur bei wirklicher Metastase nicht aber bei directer Propagation des Carcinoms, die doch hier unzweifelhaft feststeht, darzustellen pflegt, und wie es hierbei wohl selten beobachtet wird. Aehnliche Fälle von Uebergang des Gallenblasenkrebses auf die grösseren Gallengefässe, findet man in der Literatur vielfach beschrieben. So z. B. von Willigk (Virch. Arch. XLVIII, 69.), wo Gallenblase und die Gallengänge in der Pforte von einer krebsigen Schwiele umgeben waren, die hochgradig erweiterten Gallengänge baumförmig verzweigt bis auf verschiedene Entfernung in das Lebergewebe begleitete. W. hält es für sehr wahrscheinlich, dass diese Wucherung durch in der Leberpforte eingeklemmte Gallenconcretionen bedingt war. Bei einem wahrscheinlich primären medullaren Carcinom der Gallenblase, von Paullicky beschrieben, (Berl. klin. Wochenschr. Aug. 67) setzte sich jener auf den Duct. cystic. und einem Theil des Hepat. fort, aber die übrigen Gallengänge waren frei, ebenso wie die Lebergefässe. Die Wände waren verdickt, die Lichtung aber nicht verengt. Auch in unserem Fall kann von einer Compression der von Krebswucherung umgebenen Gallen- und Blutgefässe nicht die Rede sein. Dies that die pathol. Untersuchung dar, sowie die Abwesenheit von Icterus in vivo und die von Ascites bis wenige Wochen vor dem Tode, welcher ersterer somit eher auf die Hydrämie bezogen werden muss. Die Krebszellen in den Thromben der kleinen Venenzweige waren wohl aus den Mesenterialvenen hierher verschleppt, da die Wandung der von Krebs

umwucherten Pfortaderäste überall intact und ihr Lumen frei war. Eine Metastasenbildung hatten die embolischen Zellen hier nicht erzeugt, was auch bei den anscheinend erst kurzlebigen Thromben kaum zu erwarten war. —