

S. 54. — S. B. W o l b a c h , A new type of cell inclusion, not parasitic, associated with disseminated granulomatous lesions. The journ. of medical research. April 1911, Vol. XXIV, no. 2 p. 243.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII.

- Fig. 1. Schnitt durch eine bindigewebige Scheidewand des Kolloidepithelioms des Halses. Chol. Höhle gelösten Cholestearinmassen entsprechend. Riesenzellen, deren mehrere strahlige Einschlüsse (Asteroide) enthalten. Eosinhämatoxylin.
- Fig. 2. Aus der Peripherie des sog. Paraffinoms. Färbung mit Weigerts Fuchselin und Lithiumkarmin. Elastische Fasern sowie strahlige Einschlüsse der Riesenzellen deutlich gefärbt.
- Fig. 3 und 4. Riesenzellen mit „Asteroide“, aus dem „Paraffinom“.
- Fig. 5 und 6. Dasselbe aus dem kolloiden Epitheliom; in der Fig. 5 ein Asteroid mit Zentralkörper.

XXVI.

Zur Frage der karzinomatösen Implantationsmetastase im Uterus (kasuistischer Beitrag).

Von

Dr. med. C. Heinemann,
Stabsarzt an der Kaiser Wilhelms-Akademie.

Bei Literaturdurchsicht gelegentlich anderweiter Studien finde ich in der Berliner klinischen Wochenschrift 1908 Nr. 25 S. 1180 den Artikel : „Zur Kenntnis der Implantationskarzinome im Abdomen“ von T il p. Es handelt sich um ein zylindrozelluläres Adenokarzinom der Gallenblase, welches neben zweifellosen Metastasen auf dem Wege der Lymph- und Blutbahnen einwandsfreie Implantationsmetastasen an den weiblichen Genitalien, besonders der Portio uteri gemacht hatte. T il p hat bis 1908 in der Literatur nur zwei Mitteilungen gefunden, „wo es sich um durch Implantation entstandenen sekundären Uteruskrebs gehandelt hatte“; die Fälle von S tick e l , S ch e n k und S it z e n f r e y . Die Kenntnis dieser Erscheinung ist auch im Einzelfall in mehrfacher Hinsicht interessant. Ich möchte deshalb einen ganz analogen Krankheitsfall, den ich 1905 in meiner Doktorarbeit eingehend untersuchte, in seinen wesentlichen Punkten noch nachträglich allgemeiner zugänglich machen.

Es handelte sich um eine 52jährige Patientin, die nach Probelaparatomie wegen inoperablen Pyloruskarzinoms verstarb. Seitens des Genitale war nie etwas Krankhaftes beobachtet worden.

Aus dem Obduktionsprotokolle ist zur vorliegenden Frage von Interesse:

Der Magen zeigt vom Pylorus bis zur Mitte der Curvatura major eine in der Pylorusgegend ringförmig um den Magen laufende, weißmarkige, mehr in der Fläche wie in der Dicke ausgebreitete Geschwulst, die in der Mitte und besonders am Pylorus ausgedehnten Zerfall aufweist.

Im Mesokolon liegen mehrere harte, auf dem Durchschnitt grauweiße, markige Drüsen.

Der Peritonealüberzug des Uterus, der Tuben und Ovarien ist mit fibrinösen Auflagerungen versehen. Dazwischen zahlreiche, teils auf, teils unter der Serosa gelegene, bis linsengroße, weiße, markige Knoten; in der Tiefe der Excavatio rectouterina sind makroskopisch deutlich sichtbare Knoten mit Sicherheit nicht festzustellen.

Uterus etwas vergrößert, hart. Gefäße deutlich verdickt, geschlängelt. Die Portio verdickt, man sieht in ihr in und unter der Schleimhaut und übergehend auf die Zervix teils diffuse, teils zirkumskripte, flache, weißmarkige Geschwulstmassen.

Beide Tuben und Ovarien zeigen ähnliche, grauweiße, markige Knoten, welche im wesentlichen unter der Serosa sitzen, aber an sie heranreichen, eventuell von ihr ausgehen.

Der übrige Befund ist hier ohne Belang.

Die Diagnose lautete dementsprechend: Carcinoma planum ulcerosum regionis pyloricae ventriculi et metastaticum peritonei, ovarii et tubae utriusque. Carcinoma portionis uteri.

Die Obduktion hatte also unter anderem eine gleichzeitige karzinomatöse Erkrankung zweier Organe erwiesen, von welchen jedes einzelne der Sitz eines für gewöhnlich primären Krebses sein kann. Es lag das Suchen nach eventuellen Wechselbeziehungen der beiden Tumoren zueinander nahe und entstand die Frage:

Ist das Karzinom der Genitalien, speziell der Portio uteri, eine Metastase des Magenkrebsses oder als eine zweite, primäre Geschwulst aufzufassen?

Weiterhin war zu ermitteln, in welcher Weise die verschiedenen ohne makroskopischen Zusammenhang stehenden Tumoren an den Geschlechtsorganen zueinander in Beziehung stünden.

Die mikroskopische Untersuchung hatte folgendes Resultat:

Die Schleimhaut der Portio und Cervix ist größtenteils nicht erhalten, stellenweise sind zottenförmige Gebilde vorhanden. Das Stratum submucosum der Muttermundslippe ist beträchtlich zellig infiltriert und weist teils freie Blutungen, teils erhebliche Hyperämie auf. Die Infiltration besteht aus großen, deutlich epithelartigen, zylindrischen Zellen, deren hauptsächliche Anordnung in Doppelzeilen, Reihen, Strängen und Gängen leicht zu erkennen ist, und trägt den Charakter der karzinomatösen. Einzelne mehr oder minder starke Zellstränge sowie größere Zapfen zelliger Gebilde dringen bis tief in das Stratum vasculare der Muskularis vor oder kommen aus diesem heraus, die Gefäße oft netzartig umflechtend. An manchen Punkten ist die strang- und reihenförmige Anordnung der großen, fremdartigen Zellen besonders deutlich. An einigen Stellen sind die Gefäße vollständig obliteriert. Eine mäßige, kleinzellige Infiltration ist über die ganze Portio verbreitet.

In der Muskulatur des Rektums lassen sich verschiedentlich schmale Stränge größerer Zellen verfolgen, die denen des Karzinoms der Portio, des Douglas, sowie des Magens gleichen und die als aus Karzinomzellen bestehend anzusehen sind. An einigen Stellen finden sich diese Reihen epithelialer Elemente im Gefolge von Gefäßen. Außerdem ist auch hier eine mäßige kleinzellige Infiltration festzustellen.

Die Auskleidung des Cavum Douglasii ist vielfach geschwürig zerklüftet und stellenweise außerordentlich stark kleinzellig infiltriert. Weiterhin findet sich beträchtliche Hyperämie und freie Blutung. Namentlich in der vorderen Wand, der der Cervix und Portio uteri entsprechenden Partie, lassen sich Doppelreihen und Stränge von Zellen verfolgen, welche den Charakter von Zylinderzellen tragen, deutlich den intramuskulären und perivaskulären Lymphspalten folgen und, wie in der Portio, mehr und minder tubulös angeordnet sind, manchmal aber auch durcheinander liegen, so daß eine bestimmte Formation nicht mehr zu erkennen ist. Die Stränge ziehen teils parallel der meist zerstörten peritonealen Auskleidung des Cavum Douglasii im Beckenbindegewebe, teils dringen sie in die Muskulatur des Uterus ein und verbreiten sich zwischen den Muskelzügen den Blutgefäßen folgend. Die Tendenz dieser Zellreihen ist es, wie man deutlich erkennen kann, nach dem Cavum der Gebärmutter und vor allem nach der Portio uteri hinzuziehen. Einzelne Zellstranggruppen lassen sich direkt bis in das Gebiet des Karzinoms an der Portio verfolgen. Die Wandungen mehrerer kleiner Gefäße an der Oberfläche des Douglasschen Raumes sind nicht unerheblich verdickt, ihr Lumen ist zum Teil durch längsovale, sichelförmige, offenbar abgestoßene Endothelzellen verlegt.

Die Schleimhaut des Fundus uteri ist im wesentlichen abgestoßen. Einige Stellen der Tunica propria in unmittelbarer Nähe des Stratum submucosum muscularis sind infiltriert und lassen zwischen schmalen Zügen glatter Muskulatur teils mehr, teils weniger lange Stränge erkennen, die

aus großen, epithelartigen Zellen bestehen und aus der Tiefe der Muskelwand hervorzudringen scheinen. Das Stratum submucosum muscularis ist besonders stark infiltriert und vielfach von einfachen und Doppelreihen hoher, epithelartiger Zellen durchzogen. An einzelnen Punkten ist es sehr deutlich, wie diese Zellstränge den Lymphspalten entsprechen. Gegen das Stratum vasculosum hin nehmen die Zellreihen bedeutend zu, während die kleinzelige Infiltration eine geringere wird. Das Stratum vasculosum selbst ist von zahlreichen Zellsträngen beschriebener Art nach allen Richtungen durchzogen, wobei die kleinzelige Infiltration sehr in den Hintergrund tritt. Auch hier ist, offenbar in dem Lymphraum neben einem Gefäß, die drüsenschlauchförmige Anordnung der fremden Zellen auffällig deutlich. Die Gefäße weisen zum Teil leichte Veränderungen in ihren Wandungen auf, welche manchmal in Verdickung der Media, manchmal der Intima bestehen. Das Stratum supravasculare muscularis zeigt im wesentlichen ein entsprechendes Bild. Die Serosa weist eine mäßige, kleinzelige Infiltration auf; ferner ziehen viele Zellreihen von der schon mehrfach erwähnten Art in der Richtung der Fasern ihres Bindegewebes und tragen manchmal den Charakter von Drüsenschläuchen.

Im Ligamentum latum zeigen sich zwischen und um in der Hauptsache unveränderten Gefäßen, in einem mäßig zellreichen Bindegewebe teils zersprengt und offenbar den Lymphspalten folgend, teils in größeren Massen strang- und drüsenschlauchförmig angeordnete Zellreihen. Die Zellen sind groß und gleichen manchmal Zylinderzellen. Stellenweise, vor allem in den karzinomatös entarteten Partien, tritt eine mäßige kleinzelige Infiltration hervor. Die verdächtigen Zellreihen lassen sich zum Teil an das Ovarium, zum Teil zur Tube verfolgen.

Die Schleimhaut der letzteren ist verdickt und beträchtlich zellig infiltriert. Das Epithel ist stellenweise abgestoßen. Die Muskularis, namentlich ihre zirkuläre Lage, ist reichlich von Ketten großer Zellen durchzogen, und wie die Mukosa kleinzelig infiltriert. In dem gleichfalls rundzellig infiltrierten Bindegewebe des serösen Überzuges sind überall, nicht selten in großer Ausdehnung, aus epithelartigen Elementen zusammengesetzte Zellstränge zu finden. Leichte Hyperämie ist hier ebenso wie im Ovarium und im Ligamentum latum festzustellen.

Die Ovarien sind gleichfalls zellig infiltriert. Die Tunica albuginea ist wohl erhalten. Dicht unter ihr ziehen parallel der Oberfläche zahlreiche Stränge großer, epithelialer Zellen, die an einigen Stellen manchmal in einzelnen Zügen, manchmal in kompakten Massen in die Rindschicht eindringen und sich zum Teil bis in das Mark verfolgen lassen. In der Markzone selbst läßt sich in der Nähe der Gefäße eine mäßige Infiltration erkennen, die hauptsächlich kleinzelliger Natur ist. Außerdem sind im Gebiet dieser Infiltration einige größere Zellen, welche nach ihrer Form und Lage karzinomatöser Abkunft sein könnten; das Keimepithel ist stellenweise erhalten.

Die verschiedenen Schnitte der Magengeschwulst ergaben alle gleichen Befund, sodaß es genügt, das Gesamtresultat mitzuteilen.

Die Tunica propria mit den Magendrüsen ist, je nachdem der Schnitt aus der Randpartie der Geschwulst oder ihrem Zentrum stammt, teils gut erhalten, teils vollkommen und dann mit der Muscularis mucosae verloren gegangen. Wo sie noch vorhanden ist, besteht in ihrem Gebiet kleinzelige Infiltration. An etlichen Stellen ist durch sie die drüsige Zeichnung vollkommen verwischt. Die Drüsen sind zum Teil normal gebildet, zum Teil sichtlich in pathologischem Wachstum begriffen. Sie treiben dann die Muscularis mucosae vor sich her, bauchen sie aus und durchbrechen sie verschiedentlich. Dort sind sie mehr oder weniger weit in die Submukosa hinein zu verfolgen. Die letztere ist durchweg auffallend verdickt und einmal reichlich von Rundzellen, stellenweise in abszeßartig gehäufter Form, durchsetzt, das andere Mal von großen, bald unregelmäßig scholligen, bald mehr zylindrischen Zellen streifenartig in Einzel- und Doppelreihen durchzogen. Diese Zellreihen tragen hier ein deutlich drüsiges Aussehen, dort bilden sie mehr oder weniger starke, solide Zapfen. Wo die Submukosa frei zutage liegt, ist sie in den oberflächlichen Partien meist nekrotisch. Dann und wann ist unter der nekrotischen Zone eine stärkere kleinzelige Infiltration wahrzunehmen. Auch die verschiedenen Muskelschichten der Magenwandung sind infiltriert, doch tritt hier die kleinzelige Infiltration vor der der Submukosa zurück. Dagegen sind Züge großer, fremdartiger Zellen zwischen der Muskulatur aller Orten, manchmal unmittelbar

neben Blutgefäßen, zu finden. Die kleinzellige Infiltration erstreckt sich in wechselndem Grade auf die Serosa. In dieser ziehen außerdem Zellstränge oben mehrfach beschriebener Art zahlreich zum Teil parallel ihrer Oberfläche, zum Teil senkrecht zu ihr aus der Muskulatur heraus. Sonst weist die Serosa ebensowenig, wie die Gefäße der Magenwand, abgesehen von leichter Infiltration in ihrer nächsten Nähe, krankhafte Veränderungen auf.

Schnitte durch das parietale Peritoneum zeigen das Bauchfell auf einem Stück Muskel aufliegend. Das Epithel ist zum Teil wohl erhalten. In dem subserösen Bindegewebe, welches partiell entzündlich verdickt ist, imponiert zunächst eine ungleichmäßig verteilte, kleinzellige Infiltration, die bald unmittelbar unter dem Epithel, bald in tieferen Schichten gelegen ist. Innerhalb dieser infiltrierten Partien finden sich große epithelartige Zellen, in deren Umgebung die kleinzellige Infiltration am intensivsten erscheint. Die Zellen sind deutlich fremdarter Natur, blasig und schollig, zeigen karyokinetische Kernteilungsfiguren und liegen bald in Strängen, bald in Einzel- und Doppelreihen, bald deutlicher drüsenförmig, bald ausgesprochen zapfenartig. Verschiedentlichst bietet sich auch das Bild eines quergeschnittenen Zapfens. Auch die subperitonealen Muskelzüge weisen hier und da zwischen ihren Fasern verdächtige Zellgebilde auf. Desgleichen darunter gelegenes, nicht allzu reichlich entwickeltes Fettgewebe, dessen kleinzellige Infiltration zuweilen so stark ist, wie die des subserösen Bindegewebes.

Bei multiplen Karzinomen mehrfach primäre Erkrankung zu diagnostizieren, ist man nur berechtigt, wenn man ihre völlige Unabhängigkeit voneinander zweifelsfrei dartun kann.

Hierzu ist zunächst nötig, daß, wie Michelsohn sich ausdrückt, „die Lokalisationsverhältnisse der beiden Tumoren zueinander derartig sind, daß die Annahme der sekundären Natur des späteren Tumors in bezug auf den ersten Tumor unmöglich erscheint“. Zwar ist dieser Wunsch kein einwandsfreier, seitdem wir wissen, daß sich der Krebs metastatisch einmal innerhalb der Körperegewebe mit Hilfe der Lymph- und Blutbahn und sogar retrograd in einem dem Lymph- und Blutstrom entgegengesetzten Sinne, das andere Mal durch Implantation auch außerhalb des Körpers verbreiten kann, doch darf er bis zu einem gewissen Grade aufrecht erhalten werden, denn es wird zum mindesten schwer sein, in jedem Falle auf dem einen oder dem anderen Wege die Verbindung zwischen den beiden Geschwülsten, ohne deuteln zu können, herzustellen.

Weil der Umstand, daß der histologische Bau des einen Karzinoms nicht übereinstimmt mit dem eines anderen desselben Individuums, nicht immer für die Unabhängigkeit beider Tumoren voneinander beweisend ist, da die verschiedene Matrix die Konfiguration der Neubildung beeinflussen kann, ist es nötig, daß die in Frage stehenden Neoplasmen in ihrem morphologisch-histologischen Aufbau eine wesentliche, deutlich erkennbare Differenz zeigen. Findet man bei der mikroskopischen Untersuchung mehrerer karzinomatöser Tumoren ein und desselben Organismus das gleiche histologische Bild, so sind wir eben nicht ohne weiteres imstande, daraus auf eine Unabhängigkeit beider Geschwülste voneinander zu schließen. Eher wird das Gegenteil der Fall sein. Stellt es sich dagegen heraus, daß etwa der eine von zwei Tumoren ein Drüsenzellenkrebs, der andere ein Plattenepithelkarzinom ist, so dürfen wir eine zwiefache, primäre Erkrankung diagnostizieren, da es nur so nach unserer heutigen Auffassung von der Krebsentwicklung möglich ist, diese Erscheinung zu erklären.

Es gehört ferner zum Charakter eines primären Karzinoms, daß es sich in histogenetischer Beziehung direkt von dem Epithel seiner Matrix ableiten läßt. Nur dann, wenn in dieser Hinsicht bei multiplem Auftreten von Kresbgeschwülsten für die einzelnen Tumoren der Beweis zu liefern ist, darf von ihrer Selbständigkeit gesprochen werden. Selbst wenn sich kein einschneidender Unterschied in der histologischen Struktur mehrerer Krebse in demselben Körper nachweisen ließe, es aber glückte, jeden von ihnen histogenetisch von den Epithelien seines Standortes abzuleiten, müßte man ihre Gleichwertigkeit und Selbständigkeit anerkennen. Es wurde noch nicht die Beobachtung gemacht, daß das Epithel jenes Organs, auf welches ein Übergreifen des primären Krebses stattfand, oder in dem eine Metastase desselben sich entwickelte, ebenfalls in krebsige Wucherung geraten wäre.

Schließlich würde die Diagnose auf mehrfaches, primäres Karzinom durch den Umstand gestützt, daß ein jedes seine eigenen nur ihm zugehörigen Metastasen hat.

Ein Nachweis dieser Art von der primären Natur einer Neubildung bei gleichzeitigem Vorhandensein mehrerer Geschwülste ist zwar mit positiver Sicherheit kaum zu erbringen bei multiplen Karzinomen, welche in Organen von der gleichen histologischen Struktur entstanden sind; da in dem uns vorliegenden Falle aber einmal das zylindrische Magenepithel, das andere Mal das Plattenepithel der Portio in Frage kam, fiel dies Bedenken fort, wennschon es denkbar wäre, daß ein Krebs an den Genitalien, welcher an der Portio uteri am ausgesprochensten erscheint, ein Zylinderzellenkarzinom ist und von den Zervikaldrüsen ausgegangen sein könnte.

Betrachten wir von diesen Gesichtspunkten aus unsere Befunde.

Mit großer Wahrscheinlichkeit können wir zunächst auf Grund der seitherigen Kenntnisse über das Karzinom des Magens die Erkrankung des Pylorus als eine selbständige ansehen. Denn „das Ausschließungsverhältnis, welches bei so vielen Organen betreffs primärer und sekundärer Neubildungen besteht, zeigt sich auch beim Magen in charakteristischer Weise. So häufig primäre Karzinome sind, so selten sind sekundäre.“ Wir haben in unserem Falle weder Grund, an einen sekundären Tumor per continuitatem zu denken, noch Anhaltspunkte, einen solchen bei diskontinuierlicher Verbreitung oder durch Metastase auf dem Blutwege anzunehmen.

Die Schnitte des Magentumors zeigen ferner, daß das Drüseneipithel sich in lebhafter Wucherung befindet, die das physiologische Maß weit überschritten hat. Wir können uns überzeugen, daß die Krebsstränge in den tieferen Schichten der Magenwand in unmittelbarem Zusammenhang mit den Drüsen der Magenschleimhaut stehen, daß sie eigentlich weiter nichts als durch die veränderten Bedingungen mehr oder weniger beeinflußte und modifizierte Verlängerungen und Fortsetzungen der Magendrüsen, nach deren Durchbruch durch die Muscularis mucosae, sind. Der Beweis, daß sich das vorliegende Magenkarzinom von dem Epithel seines Standortes histogenetisch herschreibt, kann für erbracht gelten.

Die karzinomatöse Erkrankung des Douglass'schen Raumes ist als Metastase durch Implantation von dem Mutterkrebs am Magen aufzufassen und trägt alle Charakteristika einer solchen.

Das Portiokarzinom müßte man seiner Lokalisation entsprechend für einen primären Krebs halten. Denn wie im Gebiete des Darmtraktus als Prädilektionsstelle für autochthone Krebsentwicklung der Pylorusteil des Magens obenan steht, so gibt in der Sphäre des Geschlechtsapparates neben der Brustdrüse bei weitem am meisten der Halsteil des Uterus den Lieblingssitz für primäre karzinomatöse Erkrankungen ab, und der Satz V i r c h o w s , „daß fast alle diejenigen Organe, welche eine große Neigung zu protopathischer Geschwulstbildung zeigen, eine sehr geringe Neigung zu metastatischer darbieten, und umgekehrt“, hat sich bisher als im wesentlichen unerschüttert erwiesen.

Während wir aber aus der Lokalisation zunächst berechtigt wären, auf die primäre Natur des Krebses an der Portio uteri zu schließen, ist es unmöglich, in bezug auf den histologisch-morphologischen Bau und die Histogenese den Beweis der Autochthonie zu erbringen.

Wir sehen vielmehr in der Muskularis der befallenen Muttermundslippe dieselben Stränge und Doppelreihen epithelartiger Zellen, wie es mit gleicher Deutlichkeit an der Metastase des Magenkarzinoms, dem Krebs des Cavum Douglasii und vorzüglich an der vorderen Wand der Excavatio recto-uterina, sowie an dem Magenkrebs selbst zu erkennen ist. Die einzelnen Zellen der krebsigen Gänge zeigen hier wie dort einen zylinderepithelartigen Charakter. Es sind meist gestreckte Elemente, deren Höhe die Breite beträchtlich überwiegt. Die Kerne sind groß, scharf begrenzt, von ovaler Form. Auch in bezug auf sein Verhalten zu dem Gewebe seines Standortes läßt sich keine auffällige Differenz zwischen dem Karzinom der Portio und der Magenkrebsmetastase im Douglas nachweisen. Vor allem läßt sich eine wesentliche aktive Beteiligung des umgebenden Gewebes, besonders der zelligen Elemente desselben, welche histologisch-anatomisch als Epithelien aufzufassen sind, in irgendwelcher Weise weder an dem Krebs des Cavum Douglasii noch an dem der Portio uteri feststellen.

Es hat sich in den Präparaten, welche den Krebs der Portio zur Anschauung brachten, keine Stelle finden lassen, aus der man zu dem Schluß die Berechtigung entnehmen kann, daß dieser sich histogenetisch von dem Epithel seines Mutterbodens herschreibe. Man sieht vielmehr, wie das Plattenepithel der Portio durch die von innen der Oberfläche zu wachsenden Karzinommassen zerstört und zum Schwund gebracht worden ist. An Stellen, an welchen es noch gut erhalten war, zeigte es sich, daß keine Gemeinschaft zwischen seinen und den Zellen des Krebses bestand: Es ließ in keiner Weise das Bestreben, in pathologischer Art in die Tiefe zu wuchern, erkennen.

Metastasen von seiten des Portiokarzinoms waren nicht erkennbar oder ließen sich zum mindesten bei dem gleichen histologischen Bau mit dem Krebs des Douglas, der zum Teil unter der Serosa des Uterus im parametranen Bindegewebe sich ausbreitete und auch zum Teil die Muskulatur der Gebärmutter durchsetzte, nicht mit Sicherheit nachweisen. Karzinomatös entartete Lymphdrüsen haben sich im Beckenbindegewebe nicht gefunden.

So rief der Krebs der Portio uteri nicht den Eindruck „einer neoplastischen

Gesamtveränderung des Organs, in welchem er sich entwickelt hatte“, wie es J. Müller vom selbständigen Krebs verlangt, hervor und trug nicht die Eigentümlichkeiten der primären Karzinome, die nach W a l d e y e r so charakteristisch in „einer irregulären Hyperplasie des ganzen Organs“ gipfeln.

Es war demnach sehr unwahrscheinlich, wenn nicht ausgeschlossen, daß man es in der Portiogeschwulst und in dem Magenkarzinom mit zwei autochthonen Tumoren zu tun hatte.

Auch die zweite Möglichkeit, daß der Magenkrebs als eine Metastase des Karzinoms an den Genitalien, speziell der Portio uteri, aufzufassen sei, hatte sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

Schon wenn man bedenkt, auf welchem Wege sich ein Krebs von seinem primären Herd nach entfernteren Körpergegenden zu verbreiten imstande ist, gerät man in Schwierigkeiten, die eine solche Auffassung unzulässig erscheinen machen. Der Transport von Partikelchen der Geschwulst innerhalb der Blutbahnen und Lymphgefäße bis zum Pylorus des Magens ist zum mindesten kein sehr wahrscheinlicher, wenn auch die Möglichkeit dieser Art der Metastase nicht gänzlich von der Hand zu weisen ist. Eine unmittelbare Implantation des Portiokrebses auf den Magen ist ausgeschlossen.

Schließlich ist auch wenig einleuchtend, daß ein derartig kleiner Krebs wie in unserem Falle an der Portio uteri, der nicht die geringsten klinischen Erscheinungen gemacht hat, eine ausgedehnte karzinomatöse Erkrankung des Magens, unter deren Symptomen die Patientin schon zwei Jahre mehr oder minder schwer zu leiden hatte, im Gefolge gehabt haben sollte.

So bleibt die dritte der in Betracht kommenden Möglichkeiten, die auch von vornherein die meiste Wahrscheinlichkeit für sich hat. Es erübrigt der Beweis der Abhängigkeit des Portiokrebses von dem Magenkarzinom.

Im Gegensatz zu den Forderungen, die man an einen primären Krebs stellt, ist zum Nachweis der metastatischen Abkunft einer Geschwulst vor allem nötig, daß sich eine Übereinstimmung im histologisch-morphologischen Bau mit der primären Erkrankung darin läßt, denn, was schon V i r c h o w in seinem Werk: „Die krankhaften Geschwülste“ betont, „die Natur der Sekundärgeschwülste ist mehr oder weniger abhängig von der Natur der Primärgeschwulst“. „Finden wir also inmitten eines epithelialen Organes eine Krebgeschwulst, deren Zellen einen abweichenden Charakter von den Organzellen aufweisen, z. B. einen Plattenepithelkrebs in der Brustdrüse, so müssen wir annehmen, daß es sich um einen metastatischen Tumor handle, der auf dem Wege der Lymphbahnen, der Blutgefäße oder der Implantation von einem primären Plattenepithelkrebs aus entstanden ist“.

Wenn man die Vorgänge bei der Entwicklung einer Metastase näher betrachtet, so kann man, und das hat W a l d e y e r bereits vor einer Reihe von Jahren auf Grund seiner Forschungen über den Krebs wiederholt hervorgehoben, als ihr Hauptcharakteristikum erkennen, daß der metastatischen Geschwulst gegenüber

das Organgewebe sich passiv verhält, während bei dem Auftreten von primären Neoplasmen sein Verhalten ein aktives ist.

Wenn der metastatische Tumor wuchert, so drängt er die Zellen des Organes, welches er befallen hat, zur Seite, drückt sie platt; ein exquisites Beispiel hierzu liefern die sekundären Krebsgeschwülste in der Leber. „Die in den Lymphdrüsen, in der Leber und an anderen Orten auftretenden Metastasen sind“, mit H a u s e r, „ausschließlich auf eine selbständige Wucherung der vom primären Krebsherd abgelösten und auf dem Wege der Lymph- oder Blutbahnen verschleppten, lebensfähigen, epithelialen Krebszellen zurückzuführen.“ Sie entwickeln sich nie aus dem Gewebe ihres Standortes, sondern stammen aus überpflanzten Partikeln, die sich wie fremdartige, parasitäre Massen verhalten. Deshalb sind es auch meist kleinere oder größere, wohlbegrenzte Tumoren, die bei ihrem Wuchern das Gewebe ihrer Lokalisation um sich her zerstören und zwar sowohl dasjenige epithelialer, wie das bindegewebiger Natur. „So erscheint der sekundäre Krebsknoten ganz und gar wie eine Art destruierenden Organismus.“

Bei der Vergleichung der Präparate unseres Falles, des Pylorus- und des Uteruskrebses, ließ sich leicht erkennen, eine wie große Übereinstimmung beide Neoplasmen in bezug auf ihre Elemente und deren Formierung charakterisiert, andererseits konnte man sich beim Studieren der Bilder des zweifellos sekundären Douglaskrebses und der des Portiokarzinoms überzeugen, daß letzteres alle Übereinstimmung mit dem ersten erkennen läßt und diesem gleichwertig, wie er, eine Metastase vom Magenkrebs aus ist.

Die gleichen, manchmal deutlich adenomatösen, manchmal in ihrer Formation weniger sicher zu bestimmenden Zellreihen durchziehen das Gewebe der Portio uteri, die Wandungen des Douglas und die des Magenausgangs. In allen drei Fällen sind die Elemente, aus welchen sich die karzinomatösen Stränge zusammensetzen, großer Natur von teils rundlicher, teils polygonaler, recht oft zylindrischer Gestalt. Und wenn auch die Krebsepithelien in bezug auf ihre Form manche Variationen aufweisen, so sind doch die Unterschiede zwischen den Zellen des Douglas- und Magenkarzinoms einerseits und des Portiokrebses andererseits nicht größer als die zwischen den Epithelien der einzelnen Krebse unter sich. Hier wie dort zeichnen sich die bläschenförmigen, ovoiden Zellkerne durch eine oft bedeutend stärkere Tinktion vor den Zellkernen des befallenen Gewebes aus. Das bindegewebige Gerüst, in welches die Karzinommassen hineingelagert sind, ist nicht sonderlich stark entwickelt, und sowohl in dem Krebs der Portio uteri, wie dem der *Excavatio recto-uterina* überwiegt die epithelialige Wucherung die bindegewebige Neubildung bei weitem.

Auch in ihrem Verhalten gegenüber den Geweben der Organe, in welchen sie sich entwickelt haben, zeigen die beiden Krebse im Douglas und an der Portio uteri eine unverkennbare Übereinstimmung. Sie schieben sich hier zwischen das Bindegewebe, dort zwischen die Muskulatur ein und drängen auf ihrem Weg das Nachbargewebe beiseite. Durch den Druck, welchen sie ausüben, und dadurch, daß sie die Lymphspalten in mehr oder weniger ausgebretter Weise thrombotisch

verschließen, die Blutgefäße, welche vielfach endarteriisch erkrankt sind, zur Verengerung ihres Lumens zwingen und eine allgemeine Zirkulationsstörung und Ernährungsbeeinträchtigung schaffen, vernichten sie um sich her das Gewebe der betroffenen Organpartien und setzen sich an seine Stelle.

So zeigt der Portiokrebs in keiner Weise ein „Aufgehen der natürlichen Struktur der befallenen Organteile in die Struktur der Neubildung“, sondern wir können erkennen, wie die mehr oder minder zirkumskripten, neoplastischen Knoten in einem gewissen Gegensatz zu dem Gewebe ihres Standortes stehen und dasselbe verdrängen, wie höchstens die vorhandenen Blutgefäße und das Bindegewebe an dem Aufbau des Gerüstes teilnehmen, niemals aber sich das Epithel des neuen Standortes an der Bildung der Krebszellen beteiligt.

Wir können also sagen, daß der Portiokrebs sehr wohl das Bild eines Schmarotzers, wie es für einen metastatischen Tumor charakteristisch ist, hervorruft, und daß man ungezwungen an ihm ein Aussehen erkennen kann, welches einer „Art parasitären destruierenden Organismus“ in allen wesentlichen Punkten entsprechen würde.

Es waren auch, wie schon kurz erwähnt, direkte Verbindungsgänge von dem Krebs in der vorderen Wand des Douglasschen Raumes zu dem in der Portio und hinteren Muttermundslippe befindlichen Karzinom nachzuweisen. Vorzüglich an einer Stelle, die etwa einen Zentimeter höher als der tiefste Punkt des hinteren Laquear in der vorderen Wandung des Cavum Douglasii gelegen ist, sah man mit einer ganz geringen Neigung nach abwärts in der Richtung auf die Portio uteri Krebsstränge in die Muskulatur des Uterushalses eindringen, die man in eine Partie verfolgen konnte, welche durch zahlreichere, größere und dickwandigere Gefäße ausgezeichnet ist. Von dort sah man die Krebsreihen, immer den perivaskulären Lymphräumen folgend, tiefer in die Muskulatur hineinwuchern und konnte erkennen, wie sie allmählich und ohne markante Abgrenzung in die Zellreihen des Portiotumors über und in diesen aufgingen.

Die Entstehung der Metastase an der Portio uteri müssen wir uns in folgender Weise erklären:

Von dem die Magenwand durchsetzenden und durch die Serosa in die Bauchhöhle eingebrochenen Pyloruskarzinom sind an seiner Oberfläche hervorragende Partikelchen infolge der Peristaltik des Magens abgebrockelt, in die freie Bauchhöhle gefallen und durch die Bauchhöhlenflüssigkeit an verschiedene Stellen des Cavum peritoneale transportiert worden. Nach dem Gesetz der Schwere sind die meisten Tumorteilchen am tiefsten Punkt der Bauchhöhle, dem Cavum Douglasii, liegen geblieben und haben sich dort weiter entwickelt, implantiert. Es ist bekannt, daß nach dem direkten Hineinwachsen des Krebses in die Magenserosa, wenn diese einmal ergriffen ist, „das übrige Bauchfell nicht durch kontinuierliches Weiterwachsen des Krebses affiziert wird, sondern durch Dissemination, indem kleinste Partikelchen, gewissermaßen Krebssamen, in die Höhle hineinfallen und nun an geeigneten Stellen, zunächst meist an der tiefsten Stelle des Bauchfelles, in der Excavatio recto-vesicalis oder recto-uterina sich festsetzen“.

Die Implantationsmetastase hat sich aber nicht darauf beschränkt, nur oberflächlich die Wandungen der Excavatio recto-uterina zu zerstören, sondern sie ist in das parametrale Bindegewebe eingedrungen und von hier aus mit Hilfe der intermuskulären und perivaskulären Lymphräume, ob dabei die ersteren oder letzteren mehr bevorzugt werden, ließ sich nicht entscheiden, durch die Muskulatur des Halsteils des Uterus hindurch auf die Portio und vorzüglich die hintere Muttermundslippe fortgeschritten.

Es ist ferner der metastatische Douglaskrebs unter dem Peritoneum zwischen der Serosa und der Muskulatur der Gebärmutter weitergekrochen und hat auf seinem Weg zahlreiche Äste und Ausläufer, die wiederum vielfach im Gefolge von Gefäßen zu finden sind, in die Wand des Fundus uteri hineingesandt, so daß sich die Karzinomstränge bis in die Tunica propria der Schleimhaut verfolgen lassen.

Im parametralen Bindegewebe ist der Krebs in beide Ligamenta lata fortgeschritten und auf dieser Bahn, indem er sich teils direkt unter dem Bauchfell hielt, teils wieder den tiefer eingebetteten Gefäßen folgte, zu den Ovarien sowohl, wie zu den Tuben gelangt.

Abgesehen von den Fällen Stieckel's, Schenk's und Sitzendorf's finde ich auch noch bei Friedreich, Glockner, Römer und Benda Mitteilungen, in welchen analoge Beobachtungen niedergelegt wurden. Friedreich nimmt die Hilfe des „dyskratischen Reizes“ zur Erklärung seines Falles in Anspruch.

Es gab mir der Fall s. Zt. Gelegenheit, auf die Dignität einer Implantationsmetastase einzugehen.

Diese ist bisher sehr verschieden bewertet worden.

Die Mehrzahl der Forscher haben sie immer der Metastase auf dem Wege der Lymph- und Blutbahn ebenbürtig an die Seite gestellt und die praktischen Konsequenzen daraus zu ziehen gelehrt. Doch finden sich auch entgegengesetzte Meinungen. Vor allen anderen haben W. A. Freund und H. W. Freund die pathologische Dignität der durch Implantation im Douglaschen Raum entstandenen sekundären Tumoren gleich Null gesetzt und sie infolgedessen klinisch weit von den auf dem Wege der Lymph- oder Blutbahn entstandenen Metastasen geschieden.

Sie haben hervorgehoben, daß diese Knoten anatomisch beträchtlich von den „gewöhnlichen Metastasen“ different seien. Sie fanden sie mit dem Peritoneum fest verbunden durch ein fast fibrös derbes Bindegewebe, „so fest, daß man nur ihren bröckigen oberen Teil, niemals aber die Basis operativ entfernen konnte; bei der operativen Ablösung ist niemals auch nur ein Tröpfchen Blut zum Vorschein gekommen“. Und sie glauben sich die Einwirkung der in den Douglas gefallenen Geschwulstteile auf ihr Bett mit Rund. Volkman folgenderweise erklären zu müssen:

„Die zweite Form, unter der die Reaktion des Bindegewebes auf den Reiz erfolgt, welchen die eindringenden Krebswucherungen hervorrufen, ist die der peritonealen Induration und Bindegewebssklerose, die dadurch erfolgt, daß die jungen Zellen der kleinzelligen Infiltration sich rasch in ein festes Narbengewebe umwandeln. Es entstehen auf diese Weise Schichten schwieliger Massen an der Peripherie der Geschwulst, wie der kallöse Rand, der sich um ein chronisches Fußgeschwür entwickelt. Und zwar können diese Schichten, die von einem äußerst gefäßarmen, fibroiden, unter dem Messer fast knirschenden Gewebe gebildet werden, eine ganz außerordentliche Mächtigkeit erreichen. Man sieht solche schwieligen Bindegewebsschichten, namentlich bei Mastdarmkrebsen, zuweilen die Mächtigkeit von einem Zoll und mehr erreichen. Hier wird nun umgekehrt durch diese Vorgänge eine für das Karzinom fast unüberschreitbare und undurchbrechbare

Barriere gebildet, die seine Fortschritte im höchsten Grade erschwert oder geradezu verhindert. Und da diese peritonealen Schichten und Schwielen kaum noch offene Lymphbahnen enthalten dürften und aller größeren Gefäße ermangeln, so wird auch die Generalisation des Krebses auf dem Wege embolischer Verschleppung durch das Gefäßsystem und die Infektion der Lymphdrüsen in gleicher Weise erschwert und verhindert.“

Deswegen sollen die sekundären, durch Implantation hervorgerufenen Tumoren im Douglas „ungefähr so klein oder so groß, als sie dorthin gelangt sind“, bleiben. Diese Annahme ihrer Unschädlichkeit fand Unterstützung in monatelanger Beobachtung, als „einige Male bei mehrfachen, späteren Untersuchungen nachweisbar war, daß die Stellen schrumpften und sich abflachten, niemals daß sich von ihnen aus neue Geschwülste entwickelten, nachdem einmal der erste Tumorknoten entfernt war“.

Der Ansicht, daß die disseminierten Tumorphartikelchen am Peritoneum nur oberflächliche Knötchen bilden und kaum Neigung zeigen, in die Tiefe zu dringen, also eher gutartiger als maligner Natur sein sollen, schließt sich E. Kraus an, wenn er schreibt:

„Für das Wachstum der implantierten Krebskeime ist der Boden im Peritoneum entschieden ungünstig.“

Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen möchte ich noch kurz die Punkte zusammenfassen, welche in dem vorliegenden Fall nicht mit der Lehre von der geringen Dignität der Implantationskarzinome in Einklang zu bringen sind.

Ich war nicht imstande, an dem Douglaskrebs, in dem die einzelnen Knötchen sich kaum getrennt erhalten haben, sondern vielfach konfluieren sind und mehr plattenförmige Verdickungen darstellen, welche in ihren oberflächlichen Partien geschwürig zerfallen sind, an der Peripherie der Geschwulst auffallend schwielige Massen zu finden, die sich etwa durch Mangel an Lymphräumen oder Blutbahnen auszeichneten und als natürlicher Schutzwall aufgefaßt werden könnten, mit dem sich das befallene Gewebe gegen den einbrechenden Feind zu schützen sucht. Wenn auch das parametrale und pararektale Bindegewebe an der Grenze gegen das vordringende Karzinom an einigen spärlichen Stellen etwas derber erscheinen mag, als man es sonst in jener Gegend kennt, möchte ich doch keineswegs von einer Bindegewebssklerose oder von festem Narbengewebe sprechen.

Es ist ferner gerade in den Partien des infiltrierten Bindegewebes, auf welchen die Geschwulstimplantationen unmittelbar aufsitzen, eine große Anzahl von Blutgefäßen und beträchtliche Hyperämie nachweisbar, so daß es nicht denkbar ist, daß bei dem Versuch, die Krebsmetastasen etwa mit dem scharfen Löffel operativ zu entfernen, keine mehr oder weniger intensive Blutung auftreten sollte, welche sonst aus verletztem Krebsgewebe zu entstehen pflegt.

Dementsprechend kann auch von einem „Kleinbleiben“ des aufgepfropften Tumors nicht die Rede sein, und von einem Stehenbleiben bei den ursprünglichen Dimensionen ist nichts zu finden.

Die Implantation wuchert vielmehr in ausgiebigster Weise und schiebt unregelmäßig bald hier, bald dort ihre Ausläufer in das nachbarliche Bindegewebe vor, begnügt sich keineswegs damit, ihre nächste Umgebung zu affizieren, sondern vermag auch noch in ziemlich entfernten Gegenden ihre zerstörenden Eigenschaften zu entfalten. Und warum sollte sie auch nicht? Ist doch die Implantation innerhalb der Peritonealhöhle, wie schon Bucher betonte, im Grunde

nichts anderes als eine Metastase auf lymphatischem Wege, die sich auch sonst in großen Sprüngen zu vollziehen vermag. Und warum soll es nicht möglich sein, daß, wie ein in kleine Lymphräume eingebrochener Krebs anderwärts oft in größerer Entfernung abermals die Endothelauskleidung der ihn beherbergenden Lymphspalten durchbricht und seine maligne Tätigkeit entwickelt, auch ein in den größten Lymphraum, die Bauchhöhle, eingedrungenes Karzinom an anderen Orten die Peritonealwand von neuem durchsetzt, ohne an seiner Malignität eingebüßt zu haben?

Ich würde jedenfalls das Vorhandensein von Implantationsmetastasen im ante- oder retrouterinen Raum bei der Frage, ob man den primären Tumor operativ angehen soll oder nicht, als prognostisch wenig erfreuliches Zeichen auffassen. Auch für die Erwägung, wie weit soll sich eventuell die Operation ausdehnen, scheint mir die Dignität der Implantationsmetastase nicht bedeutungslos.

L iteratur.

1. Abesser, I.-Diss. 1887. — 2. Benda-Lilienfeld, Berl. klin. Wschr. 1901, Nr. 27. — 3. Bucher, Zieglers Beitr. Bd. 14. — 4. Chiari, Prag. med. Wschr. 1890, 3 und 1902, 22. — Exner, I.-Diss. — 6. Freund, W. A., Hegars Beitr. z. Geb. u. Gynäk. Bd. 1, 3; Virch. Arch. Bd. 64, 1. — 7. Freund, H. W., Ztschr. f. Geb. Bd. 17. — 8. Friedreich, Virch. Arch. Bd. 36. — 9. Glockner, Arch. f. Gynäk. Bd. 72. — 10. Hauser, Zylinderzellenkarzinom d. Magens u. Dickdarms. Jena 1890. — 11. Krauß, Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 14, 1. — 15. Römer, Arch. f. Gynäk. Bd. 66. — 12. Michelsohn, I.-Diss. Berlin 1889. — 13. Rathert, I.-Diss. Greifswald 1901. — 14. Reinsdorf, I.-Diss. Berlin. — 17. Schimmelebusch, Langenbeck's Arch. Bd. 39. — 18. Schlagenhäuser, Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 15. Erg. — 16. Schenck, Sitzensfrey, Ztschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 60. — 19. Seelig, I.-Diss. Straßburg 1894, Virch. Arch. Bd. 140. — 21. Sturzenegger, I.-Diss. Zürich 1892. — 20. Stielke, Arch. f. Gynäk. Bd. 79. — 22. Tilp, Berl. klin. Wschr. 1908, Nr. 25. — 23. Virchow, R., Die krankhaften Geschwülste. — 24. Volkmann, Sammlung klin. Vort. — 25. Waldeyer, Virch. Arch. Bd. 41 u. 55, Volkmanns Sammlung Nr. 33. — 26. Winiwarter, Beitr. z. Statistik der Karzinome. — 27. Zahn, Virch. Arch. Bd. 117.
-

XXVII.

Durch spezifische Antisera bei Tieren experimentell erzeugte Spleno- und Myelopathien.

Von

Prof. Dr. A. Bonome
(Padua).

Eine Reihe experimenteller Untersuchungen über die Wirkung der Serumhämolysine bei den Kaninchen und Hunden gab mir Gelegenheit festzustellen, daß die spezifischen Immunsera gegen das Blut und die hämolympoiden Organe sich nicht in derselben Weise verhalten wie die chemischen, die roten Blutkörperchen zerstörenden Substanzen. Je nach der hämolytischen Wirksamkeit dieser