

(Aus dem Pathol. Institut. Universität Berlin. [Direktor: Geheimrat Lubarsch.])

Über die Metastasenbildung bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen.

Von
Dr. Dosquet,
Assistent am Institut.

(Eingegangen am 5. Juli 1921.)

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Metastasenbildungen der Krebse sowohl hinsichtlich ihrer Häufigkeit wie Lokalisation von verschiedenen Umständen abhängig sind und bei den verschiedenen Primärkrebsen mannigfache Unterschiede darbieten. Es sei hier zunächst an die Häufigkeit der Knochenmetastasen bei Schilddrüsen- und Prostatakrebsen erinnert. Worauf diese beruhen, steht noch nicht fest, und es soll auch auf die Entstehungsmöglichkeiten erst später eingegangen werden. Im hiesigen Institut war es besonders Herrn Prof. Ceelen aufgefallen, wie häufig das Zentralnervensystem gerade bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen Sitz der Metastasen ist. Geheimrat Lubarsch regte mich daher an, an einem möglichst großen Material die Frage der Metastasenbildungen bei diesen Krebsen zu untersuchen, wozu er zur Verfügung stellte: 1. die Sektionsprotokolle des Pathologischen Instituts der Universität Berlin vom Jahre 1907 bis 1920; 2. die während seiner Kieler Zeit geführten Sektionsprotokolle des Kieler Pathologischen Instituts vom 1. I. 1914 bis 31. III. 1918.

Wir geben im folgenden eine statistische Übersicht unserer Ergebnisse, auf die wir im einzelnen dann eingehen werden.

Primäre Lungen- und Bronchialkrebsen.

	Centralnervensystem		Nebenniere	
Berliner Material	29 mit Metast.	} zus. 31,4 %	20 mit Metast.	} zus. 21,8 %
93 Fälle	= 31,2 %		= 21,5 %	
Kieler Material	4 mit Metast.		3 mit Metast.	
12 Fälle	= 33,3 %		= 25,0 %	

Andere Krebse.

	Metastasencentralnervensystem		Nebennierenmetastasen	
	ohne Lungenbeteiligung	mit Lungenbeteiligung	ohne Lungenbeteiligung	mit Lungenbeteiligung
Berliner Material	20 Fälle	34 Fälle	45 Fälle	66 Fälle
2158 Fälle	= 0,9 %	= 1,6 %	= 1,9 %	= 2,6 %
Kieler Material	4 Fälle	2 Fälle	13 Fälle	13 Fälle
361 Fälle	= 1,1 %	= 0,6 %	= 0,9 %	= 3,9 %

Wir sehen hieraus, daß der bei den Sektionen gewonnene Eindruck, statistisch an einem umfangreichen Material nachgeprüft, vollauf bestätigt wird, und zwar gegenüber den Metastasenbildungen anderer Krebse mit beliebigem Primärsitz die Bevorzugung des Gehirns und der Nebennieren als Sitz der Metastasen bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen derart überwiegt, daß unter der weiteren Berücksichtigung der annähernden Übereinstimmung der Zahlen zweier verschiedener Institute und des verhältnismäßig sehr großen Materials nicht bloß ein zufälliges Zusammentreffen vorliegen kann.

Fragen wir uns nach den konstanten Zusammenhängen dieser Tatsachen, so haben wir zwei Bedingungen zu erörtern:

1. Auf welchem Wege werden die Krebszellen verschleppt?
2. Welche Umstände ermöglichen eine Bevorzugung des Zentralnervensystems und der Nebenniere bei der Ansiedlung embolisierter Krebszellen von Lungen- und Bronchialkrebsen?

Überblicken wir zum Punkt 1 das bisher in der Literatur festgelegte Tatsachenmaterial, so erscheint die Blutbahn als der häufigere Verschleppungsweg in Frage zu kommen. M. B. Schmidt hat in seiner Arbeit über den „Verbreitungsweg der Carcinome“ an einem Material von 41 Fällen nachweisen können, daß ungeahnt häufig eine Fixierung embolisch verschleppter Krebszellen in den Lungenarterien vorkommt, die thrombotisch umscheidet nicht zur Ansiedlung gelangen oder aber im Lumen der Capillaren und Venen weiter wachsen, ohne die Gefäßwand zu durchbrechen und sich dadurch den Weg zum linken Herzen und großen Kreislauf eröffnen können. Orth, Weigert und Goldmann fanden als regelmäßigen Befund bei primären wie sekundären Lungenkrebsen eine Beteiligung der Venen in Form einer Endophlebitis carcinomatosa.

Wenden wir uns nun zum Punkt 2, so haben wir die Bedingungen vorerst zu betrachten, die für eine Metastasenbildung maßgebend sind und die Lubarsch (allgem. Pathol. S. 279) folgendermaßen präzisiert:

1. Die Größe der verschleppten Geschwulststellen und Teile.
2. Die zirkulatorischen Einrichtungen und die Größe der Haargefäße.
3. Die physikalisch-chemischen, reflektorischen und vielleicht auch entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaften der Organe untereinander.

Gehen wir von der im vorhergehenden besprochenen Annahme aus, daß Krebszellen embolisiert und in den großen Kreislauf gelangt sind, so wird ihr Haftenbleiben im Gehirn als einem der ersten großen Capillargebiete verständlich scheinen, wozu noch als weiter begünstigende Umstände das Bestehen von Endarterien und die durch die

meist vorhandene Stauung hervorgerufene Verlangsamung des Blutstromes in Betracht kommen.

Gehirn und Lunge sind mit die sauerstoffreichsten Organe des Körpers, womit, wenn man so sagen darf, in diesem Punkte gleiche Wachstumsbedingungen für die hier haftengebliebenen Krebszellen gegeben sind. Eine bekannte Tatsache, auf die Virchow 1853 hinwies, ist, daß bei eitrig gangränösen Prozessen der Lunge das Gehirn eine Prädilektionsstelle für die Entstehung von Metastasen bildet. Bei der Durchsicht der von uns genau untersuchten Fälle war es uns aufgefallen, daß alle Krebse, die Metastasen im Gehirn gesetzt hatten, sich im ausgesprochenen Zerfall befanden und sich noch öfter eitrig gangränöse Prozesse in ihrer Nachbarschaft abspielten, während zwei Fälle, bei denen sowohl makro- wie mikroskopisch keinerlei Zerfallserscheinungen aufzufinden waren, auch keine Metastasen im Zentralnervensystem verursacht hatten. Lubarsch hat im Jahre 1895 die Annahme gemacht, daß Metastasen erst dann entstehen, wenn durch wiederholte Verschleppung der Gewächszellen der Boden zum Anwachsen neuer Ankömmlinge vorbereitet ist; die ersten verschleppten Generationen gingen zugrunde, störten aber durch die bei ihrem Zerfall freiwerdenden giftigen Abbaustoffe bei normalem Widerstande die Abwehrkräfte derartig, daß schließlich die neuen Ankömmlinge ungestört sich vermehren könnten. Blumenthal, Wolff und Neuberg haben dies chemisch zu erklären versucht, daß das autolytische Ferment der Krebszellen besonders stark sei und nicht nur imstande, sein eigenes, sondern auch fremdes Eiweiß zu lösen: 1. in loco, 2. als Fernwirkung; und so diese proteolytischen Fermente in der Blutbahn zirkulieren und einen *Locus minoris resistentiae* zur Ansiedlung von Krebszellen schaffen.

Wir können also für die Erklärung der von uns beobachteten Erscheinungen beide Wirkungen in Rechnung setzen, sowohl die Wirkung der begleitenden Bakterien, die an sich eine besondere Affinität zum Gehirn besitzen, als auch die der durch den Zerfall der Krebszellen freigewordenen Gifte oder spezifisch proteolytischen Fermente, wobei beide sich als Schrittmacher dienen, vielleicht auch nur durch ihr Zusammenwirken ein weiteres Wachstum und Ansiedlungsmöglichkeit für embolisierte und haftengebliebene Krebszellen ermöglichen.

Wir möchten noch kurz auf die Bedeutung der Nebennieren als Sitz der Metastasenbildungen bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen hinweisen, deren Häufigkeit im Verhältnis zu Krebsen mit anderem Primärsitz aus der Statistik hervorgeht. Ihr Zustandekommen wird sich zum Teil auf die schon vorher gemachten Erwägungen zurückführen lassen. Vulpian und Brown-Sequard haben nach Verletzungen des Lendenmarks und des Gehirns sowohl Blutungen in die Nebenniere wie Blutungen in die Lungen und die Magenschleimhaut

beobachtet und neigten dazu, diese als auf reflektorischem Wege unter der Annahme vasomotorischer Bahnen zwischen den verletzten Teilen und den erwähnten Organen entstanden zu erklären. Lubarsch (Allgem. Pathol. S. 104) hat an der Hand eines umfangreichen Materials diesen Standpunkt abgelehnt. Wir möchten die Erklärung für unsere Beobachtungen mehr in den biologischen Verwandtschaften zwischen Gehirn und Nebenniere suchen. Beiden ist gemeinsam der Aufbau aus nervösem Gewebe, der hohe Lipoidgehalt, wobei die Nebennierenrinde als Trägerin des im Gehirn in den Markscheiden enthaltenden Lipoids auftritt (Landau) und die parallel laufende stammesgeschichtliche Entwicklung unter Hinweis auf die bekannte Tatsache der Vergesellschaftung bei Mißbildungen — Anencephalie und Hypoplasie oder besser des vorzeitigen Umbaus der inneren Nebennierenrindenschicht.

Es war auch in Betracht gezogen worden, ob nicht auch bei anderen Krebsen die Gehirnmetastasenbildung häufiger wäre als sonst, wenn ausgedehnte Lungenmetastasen vorhanden sind. Allein der statistische Vergleich hat diese Annahme nicht bestätigt; die Unterschiede waren gering — bei 2519 Fällen: in denen ohne Lungenbeteiligung 0,95% und mit Lungenbeteiligung 1,4% Gehirn- und 2,32% bzw. 3,14% Nebennierenmetastase, also Zahlen, die nicht annähernd heranreichen an die für die primäre Lungen- und Bronchialkrebsse gefundenen Zahlen. Die festgestellte Tatsache des ungewöhnlich häufigen Vorkommens von Gehirnmetastasen bei Lungen- und Bronchialkrebsen ist auch in klinisch-diagnostischer Hinsicht nicht ohne Interesse; denn mitunter treten die Gehirnerscheinungen eher und stärker in den Vordergrund als die seitens der Atmungsorgane — bei einigen unserer Fälle war z. B. die Diagnose seitens der Kliniker nur auf Gehirngewächs gestellt worden.
