

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln a. Rh. [Direktor: Prof. Dr. A. Dietrich].)

## Das Schicksal eingeschwemmter Geschwulstzellen in der Lunge.

Von

Dr. Alfred Stern.

(Eingegangen am 29. September 1922.)

*M. B. Schmidt* hat Lungen von Carcinomkranken systematisch untersucht<sup>1)</sup> und kommt zu dem Ergebnis<sup>2)</sup>, daß beim Bestehen eines Carcinoms in einem Unterleibsorgan ungeahnt häufig, meist mehrmals sich wiederholend eine Verschleppung von Krebszellen in die kleinen Lungenarterien vorkommt. Nur ein kleiner Teil dieser verschleppten Keime erzeugt aber metastatische Geschwülste oder bricht durch die Arterienwand in die perivaskulären Lymphbahnen ein. Die meisten werden durch Organisation ihrer thrombotischen Hülle entweder vernichtet oder abgekapselt und trotz erhaltener Wachstumsfähigkeit unschädlich gemacht, oder sie wachsen durch den umhüllenden bindegewebigen Thrombus vorwärts in die Capillaren und kleinen Lungenvenen und können so Anlaß zur Bildung sekundärer Geschwülste im Bereich des großen Kreislaufs geben; dies alles kann geschehen, ohne daß die Lunge makroskopisch verändert erscheint. Diese oft zitierte Angabe ist durch wenige gleiche Arbeiten gestützt, u. a. durch *Lubarsch*<sup>3)</sup>; ganz eigenartig ist auch die Beobachtung von *Ceelen*<sup>4)</sup>, bei der aber die krebsig thrombosierte Gefäßchen sichtbar hervortraten.

Die von mir vorgenommenen Untersuchungen erstrecken sich auf 14 Fälle von Carcinom, denen 7 Kontrollfälle gegenübergestellt wurden.

Die Untersuchung der Lungen sucht zu ermitteln, ob und in welchem Umfang sich Einschlüsse 1. in den Capillaren, 2. in den kleinen Arterien und 3. in den Lymphräumen feststellen ließen.

1. M. S.; 40 Jahre. (Sekt. Nr. 309/20.) Carcinom der Gallenblase, diffus auf die Leber übergreifend, mit Einbruch in die Lebervenen; Carcinose der regionären Lymphdrüsen zwischen Leber und Pylorus, Carcinose des Peritoneum parietale der rechten Bauchhälfte; Ascites, Gefäßerweiterung und Ödem der Unterschenkel. Lungen makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch:* Carcinom vom Typus des Gallenblasenepithels.

Lunge: In den Capillaren zahlreiche klumpige, aus Kernsubstanz bestehende Gebilde, etwa dreimal so groß wie die weißen Blutkörperchen; sie führen teilweise einen Protoplasmasaum mit. Die Chromatinklumpen lassen vielfach erkennen, daß sie aus 2 und mehreren Teilen zusammengefloßen sind. Ihre Form ist häufig

dem Capillarrohr: angepaßt. Verschiedentlich ist die Form hantelähnlich, d. h. deutlich aus zwei Teilen zusammengesetzt. Nur sehr selten finden sich Chromatinmassen, die von einem einzigen Kern abstammen scheinen. Die Capillarwand und die weitere Umgebung zeigen keine Abwehr- oder Reizerscheinungen. Die Zellklumpen müssen auf embolischem Wege in die Capillaren gelangt sein. Über ihre Herkunft und Entwicklung lassen folgende Bilder Schlüsse zu: Manche Chromatingebilde erscheinen noch nicht zu einem Klumpen verbacken, so daß die Struktur von Zellkernen erkennbar ist; vereinzelte Zellen erwecken den Eindruck, daß es sich um kernhaltiges (also kein respiratorisches) Epithel handelt. Andere Chromatinhaufen sind zu körnigen Massen zerfallen, wobei es sich um einen Abbauvorgang handelt. Die Gebilde sind in Form und Rückbildungsstufe wechselnd.

In den kleinen Arterien stellenweise Thromben, von denen nur wenige beginnende Organisation aufweisen; in diesen Thromben zu Klumpen geballte, körnige Epithelzellen. Die Epithelzellen sind teilweise in Zerfall begriffen, teilweise zeigen sie deutlich dieselbe Struktur wie die Zellen des Gallenblasencarcinoms. Die Gefäßwand und an den thrombosierten Stellen die perivaskulären Lymphräume sind meistens unverändert. An einer Stelle wurde ein Carcinomzellen enthaltender Thrombus gefunden, in dessen Mitte die Epithelzellen zerfallen sind, und dessen Carcinomzellen nach einer Seite auf die Gefäßwand übergreifen.

In den Lymphräumen um Gefäße und Bronchien, vor allem in manchen Alveolen kleine Carcinomnestchen, die sich nur über etwa einen Acinus ausbreiten. Hineinwachsen in ein Gefäß wurde nirgends beobachtet. Mehr oder weniger starke entzündliche Reaktion in der Umgebung.

2. F. L.; 48 Jahre. (Sekt. Nr. 215/20.) Ikterus. 300 ccm Ascites. Am Pylorus hühnereigroßes, schüsselförmig ulceriertes, hartes Carcinom. Metastasen in der Leber mit Einbruch in die Pfortader. Carcinomatose in den Lymphwegen der Pleura pulmonalis beiderseits; 200 ccm Pleuraerguß. Carcinommetastasen einzelner Bronchialdrüsen.

Lunge: In den Capillaren dieselben Gebilde wie in Fall 1; in einer Capillare sind besonders deutlich gefärbt 5 große runde Chromatinklumpen hintereinander gelegen zu sehen, die entsprechend ihrer Größe die Capillarwand dehnen.

In den kleinen Arterien zahlreiche Thromben, die regressiv veränderte, ihrer Herkunft nach aber noch als Carcinomzellen erkennbare Epithelien enthalten; vielfach liegt Kernzerfall vor, und das Chromatin ist zu körnigen Massen konglutiniert. Eine solche granuliert Masse steht mit der geschädigten Gefäßwand in Verbindung. In einem anderen Gefäß ist eine stark gefärbte, körnige Masse allseitig von roten Blutkörperchen umgeben. In den meisten Gefäßen ist das Endothel unverletzt. Auffallend ist in diesem Fall die Übereinstimmung stark gefärbter körnig zerfallener Massen in den Gefäßen mit entsprechend aussehenden rückgebildeten, kleineren Zellklumpen in den Capillaren.

In den Lymphräumen finden sich besonders um die Gefäße mehrfache Carcinomnester. Ein Zusammenhang von Nestern außerhalb und innerhalb der Gefäße ist nicht festzustellen. Die Carcinomzellen in den Lymphräumen sind durchweg erhalten.

3. J. B.; 61 Jahre. (Sekt. Nr. 135/21.) Papillomatöses Blasenkarzinom von Apfelgröße; verschorfende Cystitis. Übergreifen auf Kreuzbein und linke Beckenschaukel, wo ein taubeneigroßer Tumor besteht. Metastase in der linken Niere, linsen- bis kirschgroße Carcinommetastasen in beiden Lungenunterlappen mit Nekrosen; Metastasen an Schädeldach, 6. r. Rippe, Wirbelsäule.

*Mikroskopisch:* Großzelliges Carcinom vom Typus der Blasenepithelien.

Lunge: In den Capillaren derselbe Befund wie in Fall 1; nicht häufiger.

In den Arterien finden sich Carcinomzellen inmitten des Blutes; die Zellen treten einzeln, nicht in Nestern auf. An mehreren Stellen ist der Zusammenhang

mit den außerhalb der Gefäße liegenden Carcinomknoten erkennbar, von denen aus die Carcinomzellen in die Gefäße gelangen, indem sie die Gefäßwand durchwachsen.

In den Lymphräumen großzellige Carcinomknoten, die ausgedehnte Nekrosen aufweisen, entsprechend dem makroskopischen Befund.

4. J. S.; 43 Jahre. (Sekt. Nr. 52/21.) Flächenförmiges Carcinom des Magens, das von der Kardia bis zum Antrum pylori hinzieht. Metastasen in der Leber und den retroperitonealen Lymphdrüsen; Metastase in der linken Nebenniere. Lunge makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch:* Scirröses Carcinom, zum Teil noch von Drüsencharakter.

Lunge: In den Capillaren dieselben Zellklumpen wie in Fall 1; auch hier ist stellenweise die regressive körnige Umwandlung sehr deutlich. Manche Emboli zeigen weitgehende Ähnlichkeit mit Zellelementen des Carcinoms.

In den Arterien Carcinomzellen, die sich teilweise einzeln finden, teilweise zu 3—5 ohne Stroma aneinander liegen; die Gefäßwände sind an manchen Stellen von Carcinom durchsetzt.

In den Lymphräumen finden sich zahlreiche ausgedehnte Carcinomnester, die teilweise in den perivasculären Lymphräumen liegen, teilweise mehrere Alveolen erfüllen. Die entzündliche Reaktion ist stellenweise nur gering; in der Umgebung der Nester aber meistens erhebliche Leukocyteninfiltration.

5. E. K.; 40 Jahre. (Sekt. Nr. 5/21.) Exstirpation beider Brustdrüsen; in den Narben mehrere Tumorknoten, Carcinommetastasen in den Achseldrüsen; Metastasen der linken Pleura visceralis von Hirsekorngröße mit Erguß in die linke Pleurahöhle, des Epikards mit Erguß ins Perikard, des Peritoneums und Netzes mit Ascites; die Bauchfellmetastasen haben Hirsekorn- bis Bohnengröße; Milz-, Lebercarcinose; Metastase im linken Ovarium von Taubeneigröße und an der Portio von Erbsengröße; Carcinose der retroperitonealen Lymphdrüsen. Lungen dunkelrot, stark mit Blut gefüllt, sonst o. B.

*Mikroskopisch:* Rechtes Achselgewebe, linkes Ovarium, Milz, Leber enthalten Metastasen eines scirrösen Carcinoms.

Lunge: In den Capillaren sehr starke Blutfüllung; es finden sich auch Einschlüsse wie in Fall 1, aber viel seltener.

In den Arterien ebenfalls stärkste Blutfüllung; keine Carcinomzellen.

In den Lymphräumen, von einer starken subpleuralen Carcinose der linken Lunge ausgehend, ausgedehnte Carcinomnester, die aus indifferentem Epithel ohne bedeutende Entwicklung von Stroma zusammengesetzt sind. Kein Übergreifen auf Gefäße festgestellt. Außer diesen Carcinomnestern finden sich auch einzelne große Epithelzellen, die morphologisch mit den Carcinomzellen übereinstimmen. In diesem Falle ist die Reaktion auf das Carcinomeindringen stärker als in Fall 4, aber auch nicht sehr heftig.

6. E. S.; 56 Jahre. (Sektion Nr. 81/21.) Carcinom von Faustgröße am Rectum, hart, zerfallend, Rectum nur für einen Finger durchgängig. Zahlreiche hühnereigröße Metastasen in der Leber; die Knoten weisen zum Teil regressive Veränderungen auf.

Hypostatische Pneumonie im rechten Unter- und Mittellappen; 300 ccm rotfarbigen Ergusses im rechten Pleuraraum; sonst Lungen makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch:* Lunge: In den Capillaren dieselben Gebilde wie in Fall 1; weniger zahlreich.

In den Arterien keine carcinomatösen Einschlüsse. Alle Gefäßwände sind unverändert.

In den Lymphbahnen einzelne Haufen von Carcinomzellen, die Plattenepithelcharakter haben und stellenweise Mitosen zeigen. Die Epithelzellen führen kein

Stroma mit sich. Sie liegen vorzugsweise in den perivascularären Lymphräumen und gehen an manchen Stellen in das Lungengewebe, aber nicht in die Gefäßwand über.

7. M. H.; 60 Jahre. (Sekt. Nr. 51/21.) Exstirpation der Gallenblase. An der Stelle der Narbe ist die Bauchwand durch Geschwulstmassen mit einem taubenei-großen Carcinom verwachsen, das im Bett der Gallenblase sitzt. Carcinomatose der Leber mit Übergreifen auf das Lig. hepatoduodenale, Pankreas und regionale Lymphdrüsen.

Bronchopneumonie des rechten Unterlappens.

*Mikroskopisch:* Undifferenziertes Carcinom.

Lunge: Ausgedehnte konfluierende Bronchopneumonie im rechten Unterlappen.

In den Capillaren dieselben Einschlüsse wie in Fall 1, und zwar besonders deutlich auch in den nicht bronchopneumonischen Teilen der Lunge. Die Capillaren sind sehr stark blutgefüllt.

In den Arterien keine carcinomatösen Einschlüsse.

In den Lymphräumen keine carcinomatösen Einschlüsse.

8. A. O.; 81 Jahre. (Sekt. Nr. 150/21.) Von der Prostata ausgehendes Carcinom von knollig-papillomatösem Bau, das das ganze kleine Becken erfüllt und Blase, Mastdarm, iliacale und inguinale Lymphdrüsen durchsetzt bis zum Kreuzbein und zur Lendenwirbelsäule. Es setzt sich in der Bauchhöhle fort auf Mesenterialdrüsen, Mesenterium, das bis apfelgroße Tumoren aufweist, und auf den Dünndarm. An der Wirbelsäule greifen die Carcinometastasen bis zu den Halswirbeln über. In der Brusthöhle begleiten sie in kirschgroßen Knollen die Lymphbahnen des hinteren Mediastinums (Ductus thoracicus) bis zur linken Tonsille, die carcinomatös umgewandelt ist, und zum Zungengrund, der erbsengroße Carcinomknoten aufweist.

Die Leiche des Greises ist zwar abgemagert, doch zeigt sie keine einer so ausgedehnten Carcinose entsprechende Kachexie.

In beiden Pleurahöhlen je 150 ccm klarer, gelber Flüssigkeit. Lungen makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch:* Carcinom aus undifferenziertem, vielgestaltigem Epithel, das im Charakter dem Plattenepithel nahesteht; wenig Stroma.

Das Lumen des Ductus thoracicus ist im Schnitt nicht zu erkennen.

Lunge: In den Capillaren keine Chromatinklumpen.

In den Arterien Blut und Thromben, aber keine Carcinomzellen.

In den Lymphräumen nichts von Carcinom, weder Nester noch Einzelzellen.

9. K. B.; 42 Jahre. (Sekt. Nr. 19/21.) Rectumcarcinom, das bis zum unteren Sigmoidum reicht und mit Beckenbindegewebe und Periost des Kreuzbeins verwachsen ist; Gallertcarcinom. Metastasen bis zu Apfelgröße in der Leber, teilweise mit regressiven Erscheinungen. Anus praeternaturalis.

Im rechten Pleuraraum 400 ccm rote, dünne, trübe Flüssigkeit; Trübung beider rechten Pleurablätter; Kompressionsatelektase des rechten Unterlappens. Sonst Lungen makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch:* Lunge: In den Capillaren dieselben Gebilde wie in Fall 1, sehr zahlreich; ein Chromatinklumpen ist aus 5 Teilen zusammengefloßen. Die Atelektase im rechten Unterlappen hat auf die Häufigkeit der Gebilde in den Capillaren und auf ihre Verteilung keinen Einfluß.

In den Arterien keine Carcinomzellen.

In den Lymphbahnen keine Carcinomzellen.

10. H. M.; 69 Jahre. (Sekt. Nr. 22/21.) Carcinom des linken Ovariums von mehr als Mannskopfgröße, das auf dem Boden eines Cystoms entstanden ist.

Verwachsungen mit Colon ascendens und descendens und Netz. Die 9 Pfund schwere Geschwulst enthält reichlich trüb-seröse Flüssigkeit. Metastasen in den iliacalen und inguinalen Lymphdrüsen. Beiderseits Hydronephrose infolge Abklemmung der Ureteren.

Linke Lungenspitze h. o. verwachsen. Sonst Lungen o. B. Schleimig-eitrige Bronchitis.

*Mikroskopisch:* Aus papillärem Cystom entstandenes Carcinom.

Lunge: In den Capillaren zahlreiche Gebilde wie in Fall 1.

In den Arterien keine Carcinomzellen.

In den Lymphräumen keine Carcinomzellen.

11. M. M.; 30 Jahre. (Sekt. Nr. 14/21.) Ulceriertes medulläres Carcinom des Corpus uteri mit Durchbruch in Blase und Mastdarm und Verwachsungen mit sämtlichen Weichteilen des Beckens und der Beckenwand. Durch Verlegung der Ureteren beiderseits Hydronephrose. Carcinomatose des rechten Ureters, Carcinommassen lose im rechten Nierenbecken.

Lungen: Makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch:* Lunge: In den Capillaren mehrfache, doch nicht besonders zahlreiche Gebilde wie in Fall 1.

In den Arterien keine Carcinomeinschlüsse.

In den Lymphräumen keine Carcinomzellen.

12. J. O.; 57 Jahre. (Sekt. Nr. 149/21.) Von der Epiglottis bis 10 cm an der Vorderfläche des Oesophagus herabreichendes ulceriertes Carcinom; vollständige Zerstörung des Kehlkopfes, so daß das Zungenbein in den zerfallenen Massen frei liegt; Tracheotomie, eitrige Laryngitis.

Frische fibrinöse Pleuritis rechts mit geringem trüben Erguß. Fibrinöse Peritonitis nach Magenfistel.

Im Hauptast des rechten mittleren und unteren Lungenlappens ein weicher grauer Embolus, der sich als großer Thrombus in die Verzweigungen fortsetzt; ebenso im linken Unterlappen. Keine Verdichtung des Lungengewebes.

*Mikroskopisch:* Plattenepithelcarcinom mit ausgedehnten Nekrosen (ursprünglich endolaryngeales Carcinom).

Lungen: In den Capillaren dieselben Gebilde wie in Fall 1. Starke Blutfüllung.

In den Arterien sehr starke Blutfüllung. Die Embolien in die Hauptäste des rechten Unter- und Mittel- und zum linken Unterlappen scheinen agonal erfolgt zu sein; denn die Wirkung der Stase äußert sich nur in stärkerer Blutfüllung der erweiterten Gefäße, ohne daß irgendeine Einwirkung auf das hierdurch schlecht versorgte Lungengewebe festzustellen ist; ferner sind in den Arterien keine mitgeführten Carcinomzellen festzustellen.

In den Lymphräumen keine Carcinomzellen.

13. K. B.; 45 Jahre. (Sekt. Nr. 132/21.) Das Gesicht ist vollkommen durch ein auf lupöser Grundlage entstandenes Carcinom zerstört; rechts wird das Auge bis zum Orbitalrand überschritten, von der Nase ist nichts mehr erkennbar, so daß man bis in den Rachen sehen kann; nach unten reicht das Carcinom stellenweise bis zum Unterkiefer. Am Halse keine Drüsenerkrankung nachweisbar.

Zwischen den linken Pleurablättern wenige strangförmige Verwachsungen. Einzelne und konfluierende aspirationspneumonische Herde, sonst Lungen makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch:* Lunge: In den Capillaren dieselben Zellklumpen wie in Fall 1; weniger zahlreich.

In den Arterien keine Carcinomzellen.

In den Lymphräumen keine carcinomatösen Einschlüsse. Bronchopneumonische Herde mit starker Leukocyteninfiltration.

14. J. W.; 62 Jahre. (Sekt. Nr. 37/21.) 3-markstückgroßes ulceriertes Carcinom an der Hinterwand des Pylorus, das mit Omentum maius und Pankreas verwachsen ist. Gastroenterostomia posterior retrocolica. Keine Metastasen. Beiderseits ausgedehnte strang- und flächenförmige Verwachsungen der Pleurablätter, am rechten Unterlappen mit fibrinös-eitrigem Belag; kein Erguß. Im rechten Unterlappen mehrere kirsch kerngroße nekrotische Herde mit blutig-eitrigem Inhalt und entzündeter Umgebung; weiter unten  $3 \times 3 \times 5$  cm große gangränös belegte Kaverne mit graugrünem, jauchigem Inhalt. Es handelt sich um aspirations-pneumonische Herde.

*Mikroskopisch:* Infiltrierendes Carcinom des Pylorus von stark scirrhösem Bau.

Lunge: In den Capillaren dieselben Zellklumpen wie in Fall 1.

In den Arterien keine Carcinomzellen.

In den Lymphräumen keine Carcinomzellen.

### 1. Die Einschlüsse in den Capillaren.

Es fanden sich also in allen Fällen, außer einem (Fall 8), in den Capillaren die in Fall 1 näher beschriebenen Zellklumpen, deren Herkunft und Bedeutung zu erörtern ist.

Pathologische Einschlüsse in Capillaren können entweder vom Wandendothel stammen oder embolisch hingelangt sein. Gegen die Abstammung von der Capillarwand sprechen die Vielgestaltigkeit und Größe der Zellklumpen, deren Chromatinhaufen nicht in Einklang zu bringen sind mit den kleineren Endothelkernen; ferner spricht dagegen, daß keine Verletzung des Wandendothels und keine entzündliche, reaktive Reizerscheinung festzustellen ist. Es muß sich also um Emboli handeln. Hierfür spricht auch die Umformung des Chromatins, die sich durch Quellung und Knetung im Blutstrom erklären läßt, ferner die Anpassung an die Form des Capillarrohres. Besonders bezeichnend für die embolische Herkunft der Zellklumpen erscheint die bei Fall 2 gefundene Stelle, wo fünf Chromatinklumpen hintereinander in der Capillare sitzen, von denen die größten so eingepreßt sind, daß sich die Capillarwand ihrer Form entsprechend dehnt.

Die Zellklumpen sind in der großen Mehrzahl aus mehreren Kernen zusammengefloßen. Bei der Erörterung ihrer Herkunft erhebt sich die Frage, ob es mehrkernige Zellen waren oder mehrere einkernige Zellen, die erst im Blutstrom durch äußere Einflüsse miteinander verknetet wurden. Zwar nicht gerade häufig, doch wiederholt sind in den Capillaren Gebilde festgestellt worden, die einkernig gewesen sein müssen, und bei den Fällen 2 und 4 ist auf die Ähnlichkeit solcher regressiv veränderter Zellen mit den Bestandteilen der Carcinomzellenemboli in den kleinen Lungenarterien bzw. Lymphräumen hingewiesen worden. Der Epithelcharakter ist bei manchen noch nicht lange im Blutstrom schwimmenden Zellen noch so deutlich erkennbar, bei anderen länger der Strömung ausgesetzten Zellen noch so gut zu rekonstruieren, daß es sich in solchen Fällen um Carcinomzellen handeln

wird. Es ist mir aber nie geglückt, unverändertes Carcinomepithel in einer Capillare nachzuweisen.

Bei den mehrkernigen Zellen ist aber kein Epithelcharakter festzustellen oder als wahrscheinlich zu rekonstruieren; und das ist in der Mehrzahl der Fälle so. Die Chromatinklumpen sind fast stets aus 2—3 Teilen verschmolzen, in Fall 9 fand ich sogar ein aus 5 Teilen zusammengesetztes Gebilde. Sollen diese Emboli für Carcinom typisch sein, so dürfen sie in anderen Fällen nicht vorkommen. Um das zu prüfen, wurden in 7 Kontrollfällen die Lungen untersucht.

15. E. M.; 17 Jahre. (Sekt. Nr. 134/21.) Unter den Erscheinungen der Eklampsie 2 Tage post partum gestorbene Wöchnerin.

Akute Glomerulonephritis auf dem Boden einer chronischen Nephritis.

Bis kirschgroße bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen.

*Mikroskopisch* finden sich in der Lunge in den Capillaren zahlreiche Riesenzellen; sie haben dieselbe Form wie die mehrkernigen Emboli in den Capillaren der Carcinomlungen und dieselbe Lage; sie sind teilweise größer und zahlreicher.

16. L. S.; 35 Jahre. (Sekt. Nr. 113/21.) An Puerperalsepsis gestorbene Wöchnerin.

Pseudomembranöse, nekrotisierende, septische Endometritis; allgemeine Sepsis; leichter peritonitischer Reizzustand.

Alter verkalkter, erbsengroßer tuberkulöser Herd im linken Unterlappen.

*Mikroskopisch* finden sich in den Capillaren der Lunge zahlreiche aus mehreren Zellkernen zusammengesetzte Chromatinklumpen, die teilweise genau ebenso wie die entsprechenden Gebilde in den Carcinomlungen aussehen, teilweise bedeutend größer sind.

Der Vergleich der Riesenzellen in den Fällen 15 und 16 mit den mehrkernigen Zellen in den Capillaren der Geschwulstlungen gibt keine sicheren Anhaltspunkte zur Unterscheidung, so daß es sich möglicherweise in den Geschwulstlungen auch um Riesenzellen handelt, und zwar um solche, die aus dem Knochenmark stammen dürften.

Diese Annahme wurde erhärtet durch die Untersuchung in den weiteren 5 Kontrollfällen.

17. T. B.; 47 Jahre. (Sekt. Nr. 101/21.) Fibrinös-eitrige Peritonitis nach Operation wegen Appendicitis perforativa.

Lungen makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch*: In den Lungencapillaren dieselben Zellen aus mehreren Chromatinteilen zusammengefloßen wie in den Carcinomfällen.

18. K. H.; 4 Jahre. (Sekt. Nr. 163/21.) Absteigende Kehlkopfdiphtherie, bis in die Bronchien reichend. Primärtuberkel im Ileum, verkäste Mesenterialdrüsen.

Lungen makroskopisch o. B.

*Mikroskopisch*: In den Lungencapillaren zahlreiche aus mehreren Chromatinteilen verschmolzene Zellklumpen.

Die in Fall 17 und 18 gefundenen Emboli zeigen im Mikroskop keinerlei Unterschied gegenüber den aus mehreren verschmolzenen Kernen bestehenden Emboli in den Capillaren der Carcinomlungen. Das Bild der Einschlüsse der Lungencapillaren ist also kein spezifisches für Carcinom. *Aschoff*<sup>6)</sup> hat riesenkernhaltige Zellen als Emboli in den Lungencapillaren gefunden bei Krankheiten, die heftig fieberhaft ver-

laufen, und solchen, die zu Kachexie führen, darunter besonders häufig bei Diphtherie, auch bei Peritonitis und Carcinom; es sind das Krankheiten, bei denen auch im Knochenmark die Riesenzellen vermehrt sind, wie *Aschoff* experimentell bewiesen hat. Die Kernteilung in den Knochenmarksriesenzellen, die *Arnold*<sup>7)</sup> <sup>8)</sup> und *Ströbe*<sup>9)</sup> untersucht haben, ergibt so mannigfaltige Bilder, daß morphologisch aus einem Vergleich der Chromatinklumpen in den Lungencapillaren mit diesen Kernteilungsbildern keine bindenden Schlüsse auf die Identität gezogen werden können, zumal wenn man in Betracht zieht, daß die Emboli auf ihrem engen, oft gekrümmten Wege mit dem Blutstrom noch verändert werden. Doch nehme ich an, daß die Chromatinklumpen in überwiegender Mehrzahl embolisierte umgewandelte Riesenzellen aus dem Knochenmark sind. Diese Ansicht wird gestützt durch die Tatsache, daß sich in Fall 8 keine Emboli in den Lungencapillaren fanden: Das Knochenmark des 81jährigen war nicht mehr imstande, durch Zellvermehrung und -ausschwemmung auf eine Carcinose zu reagieren.

Zur weiteren Kontrolle wurden die Lungen von 3 Fällen untersucht, bei denen Einschlüsse in den Lungen nicht zu erwarten waren, und zwar von einem Neugeborenen (Frühgeburt) und zwei Hingerichteten.

Tatsächlich fanden sich in diesen Fällen keine Einschlüsse in den Lungencapillaren.

An dieser Stelle möchte ich bemerken, daß in keinem der 7 Kontrollfälle Einschlüsse von der Art wie in Fall 1–6 in den kleinen Lungenarterien und Lymphräumen gefunden wurden.

Das *Schicksal der abgefangenen Zellen* besteht in ihrer Auflösung. Daß nicht nur Kernmasse, sondern auch Protoplasma eingeschwemmt wird, erkennt man an dem verschiedentlichen Vorhandensein von Protoplasmasäumen um die Chromatinklumpen. In den zahlreichen Fällen, wo der Saum fehlt, ist er schon vernichtet. Die Chromatinhaufen selbst zeigen sich in drei Entwicklungsstufen: 1. es ist noch Kernstruktur erkennbar, 2. es besteht eine kompakte, klumpige Masse, 3. die Chromatinmasse ist in feine Granula zerfallen, die erst dicht beisammen liegen, deren Zusammenhang sich später aber löst. Wirksam für die Zerstörung der Zellen sind die mechanischen Insulte durch den Blutstrom und die engen Gefäße, ferner die fermentative Kraft der weißen Blutkörperchen.

An der Embolie von Knochenmarksriesenzellen ist nicht der Tumor direkt schuld, sondern indirekt seine abbauende Wirkung auf den Gesamtorganismus. Das ist ebenso der Fall bei anderen den ganzen Körper heftig erregenden Krankheiten, aber nur dann, wenn das Knochenmark noch in der Lage ist, zu reagieren.

Daß einzelne Carcinomzellen embolisch den Weg in die Capillaren finden, ist möglich. Das Vorkommen von Capillarzellembolien ist schon



von *Virchow*<sup>10)</sup> erörtert. Es kann sich dabei nur um Einzelzellen handeln, größere Komplexe finden keinen Platz in den Capillaren. *Zahn*<sup>12)</sup> hat 3 Fälle beschrieben, bei denen Geschwulstmetastasen entstanden sein sollen, indem Teilchen des Primärtumors embolisch durch die Lungen-capillaren hindurch in das linke Herz und den großen Kreislauf gelangt sein und dort Metastasen hervorgerufen haben sollen: Wenn ein auf der Venenseite sitzender Primärtumor auf der Arterienseite Metastasen bilde, und es liegen keine Lungenmetastasen vor, keine Zeichen für retrograde Embolie und kein offenes Foramen ovale, so handele es sich um Durchschwemmung durch die Lungen-capillaren. Da ich in den Capillaren der Lunge unveränderte, also zweifellos entwicklungsfähige Geschwulstzellen nicht gefunden habe, kann ich keinen Beweis für diese Möglichkeit entnehmen. Aber es läßt sich andererseits nicht bestreiten, daß sie vorkommen.

Ich komme also zu folgendem Ergebnis: Die bei Carcinom in den Lungen-capillaren vorkommenden, aus mehrkernigen Zellen entstandenen Gebilde stammen von den Knochenmarksriesenzellen ab und sind nicht typisch für Carcinom. Die embolisch in die Capillaren gelangten einzelnen Carcinomzellen büßen fast immer ihre Lebensfähigkeit ein und werden abgebaut. Die Durchschwemmung unversehrter Carcinomzellen in die Lungenvenen ist nicht bewiesen, aber auch nicht mit diesen Befunden widerlegt. Es ist nicht möglich, aus den Befunden in den Lungen-capillaren Schlüsse auf die Art des Primärtumors zu ziehen und anzugeben, ob und auf welchem Wege sich Metastasen hätten entwickeln können.

## 2. Die Einschlüsse in den kleinen Arterien.

Eindeutiger und von größerer Bedeutung für die Vorstellung der Carcinomverbreitung dagegen sind die Befunde in den kleinen Lungenarterien und in Lymphräumen.

In Fall 1—4 fanden sich in den Lungenarterien carcinomatöse Einschlüsse. Auch hier erheben sich wieder die Fragen ihrer Herkunft und ihres Schicksals.

Im Fall 1 und 2 ist der Einbruch des Carcinoms in das Pfortadersystem festgestellt. Hier kann also das Carcinom auf embolischem Wege in die Lungenarterien gelangt sein. Das gleichzeitige Vorhandensein von Carcinomnestern in den Lymphräumen spricht nicht dagegen; denn ich habe nirgends einen Übergang des Carcinoms von den perivaskulären Lymphräumen in die Blutgefäße gesehen. Die in Fall 1 gefundene Stelle, wo von einem Carcinomzellen enthaltenden Thrombus ausgehend die Gefäßwand von innen nach außen durchwachsen wird, zeigt dagegen mit Bestimmtheit, daß manche Herde in den Lymphräumen sekundär von den Gefäßnestern aus entstanden sind.

In Fall 3 und 4 ist der Eindruck umgekehrt; hier sind Einbruchsstellen des Tumors in die Blutbahn in der Lunge gefunden worden. Von den perivaskulären Carcinomnestern aus ist die Adventitia, manchmal schon die Media ergriffen, während die Intima noch unversehrt ist. Das Carcinom kann also, wenn es auf dem Lymphwege oder nach Durchbruch eines Embolus aus einer kleinen Lungenarterie in die Lymphräume gelangt ist, von diesen aus wieder in die Gefäße einwandern.

Demnach kann der Weg Arterie-Lymphraum vom Carcinom in derselben Lunge nebeneinander in verschiedener Richtung durchschritten werden; und man kann aus dem Lungenbild allein in solchen Fällen nicht ohne weiteres sagen, ob das Carcinom auf dem Blutwege oder dem Lymphwege oder gleichzeitig auf beiden Wegen in die Lunge eingedrungen ist.

Die erste Möglichkeit für die Weiterentwicklung der carcinomatösen Arterieneinschlüsse ist in Fall 1 dargestellt: Das Carcinom kann sich an einer Stelle ansiedeln und durch die Gefäßwand hindurch auf die Lunge übergreifen, um dort eine Metastase zu bilden.

Eine zweite Möglichkeit ist die, daß von diesem Gefäßeinschluß Teile weiter verschleppt werden, sich im großen Kreislauf ansiedeln und zur Metastasenbildung führen. Im Fall 3 hat der Übertritt in den großen Kreislauf zu Metastasenbildung in der linken Niere und multiplen Metastasen in den Knochen: Schädel, 6. r. Rippe, Wirbelsäule (die Beckenmetastasen werden vom primären Blasetumor direkt ausgegangen sein) geführt, in Fall 4 zu Metastasenbildung in der linken Nebenniere. Dieser Übertritt in den großen Kreislauf hat ein Einwachsen von Carcinomzellen in die Lungenvenen zur Voraussetzung. Das kann direkt von den perivaskulären Lymphräumen aus geschehen oder durch kontinuierliches Weiterwachsen von den Lungenarterien durch die Capillaren in die Lungenvenen, wobei der durchschrittene Blutgefäßabschnitt seine Wegsamkeit verliert und nur als Leitrinne für das Weiterwachsen des Carcinoms dient. Obwohl ich in den Fällen 3 und 4 dieses röhrenförmige Wachstum des Carcinoms nicht fand, erscheint es mir der wahrscheinlichere Weg beim Übertritt aus den Lungenarterien in die Lungenvene gegenüber der von *Zahn* angenommenen Embolie durch das Lungencapillarnetz hindurch.

Die dritte Möglichkeit bei dem Vorhandensein eines carcinomatösen Arterienembolus ist die, daß es weder zum Durchbruch durch die Gefäßwand ins Lungengewebe noch zum Weiterwachsen innerhalb der Gefäßbahnen kommt. Dann werden die Carcinomzellen vorher unschädlich gemacht, ein Ausweg, den *M. B. Schmidt* als den häufigsten bezeichnet. In Fall 1 und 2 habe ich regressiv veränderte Zellen in den Carcinomemboli gefunden, Kernzerfall, Umwandlung von Chromatin und Proto-

plasma zu Granula. Ein mikroskopisches Bild, wo am Rande das Carcinom auf die Gefäßwand übergreift, in der Mitte aber Zellzerfall vorliegt, zeigt, daß die Carcinomepithelien noch lebensfähig ins Gefäß kamen und der Abbau erst im Gefäß beginnt. Von einem carcinomatösen Thrombus, der gerade dem Abbau unterworfen ist, können sich Zerfallsmassen loslösen. Solche Abrißstellen sind aufzufinden; so sah ich an einer Stelle einen Thrombus, der mit zwei schon körnigen Zapfen ins Gefäß ragt; in der Mitte des Gefäßes, wenig entfernt von der Spitze der Zapfen, liegt eine losgelöste Masse stark abgebauter, verklumpter Zellreste. An anderer Stelle findet man eine Zerfallsmasse ehemaliger Epithelzellen mitten im Gefäß schwimmend. Es fragt sich, ob dieser Abbauvorgang als Norm zu betrachten ist. In Fall 3 und 4 habe ich keine Rückbildungsprozesse an den in den Arterien gelegenen Carcinomzellen gefunden. Es scheint mir daher auch möglich, daß die Rückbildungsvorgänge in Fall 1 und 2 nichts anderes sind als das, was man in beinahe jedem Carcinom von einer gewissen Größe an als zentrale regressive Veränderungen bis zur ausgedehnten Nekrose feststellen kann, ohne daß dabei die periphere Weiterentwicklung aufhört. Bei stark wachsendem Carcinom reicht mit zunehmendem Mangel an Stroma die Blutgefäßversorgung nicht mehr aus, und es tritt Nekrose ein, wie z. B. auch an den Carcinomknoten in den Lungenlymphräumen bei Fall 3. Die Ansicht *M. B. Schmidts*, daß die Organisation ihrer thrombotischen Hülle zur Abkapselung und damit „in den meisten Fällen“ zur Vernichtung der Carcinomnester in den Lungenarterien führt, gründet sich auf Befunde wie die von *Ceelen*, die aber nicht so allgemein sind, als daß man darin die Erklärung für das häufige Verschontbleiben der Lunge von Carcinometastasen sehen kann. Dagegen spricht auch, daß in Fall 1 und 2, eben den Fällen, wobei ich regressive Veränderungen der carcinomatösen Thromben gefunden habe, die Lymphräume ausgedehnt carcinomatös erkrankt waren. Der stellenweise erfolgende Abbau der carcinomatösen Thromben scheint mir also ein Vorgang zu sein, der zwar nicht selten ist, aber der keine ausschlaggebende Bedeutung für die Nichtweiterverbreitung des Carcinoms in der Lunge selbst oder durch den Lungenkreislauf hindurch in den großen Kreislauf hat.

Zusammenfassend kann ich also sagen: Die bei Carcinom in den kleinen Lungenarterien gefundenen Carcinomzellen kommen entweder auf dem Blutwege oder unter Durchwachsen der Gefäßwand von außen nach innen aus den perivascularären Lymphräumen an diese Stelle. Sie können ihrerseits die Gefäßwand von innen nach außen durchwachsen, und sie können innerhalb der Lungenarterien, -capillaren, -venen weiterwachsen und embolisch Metastasen im großen Kreislauf hervorrufen. Stellenweise werden die Carcinomnester in den Thromben durch Mangel an Nahrung vernichtet, ohne daß daraus ein Schluß gezogen werden

kann auf die vollständige Unschädlichmachung der in die Blutgefäße geratenen Carcinomzellen.

### 3. Die Einschlüsse in den Lymphräumen.

Einschlüsse von Carcinom in den Lymphräumen der Lunge, und zwar vorwiegend in den perivaskulären, fanden sich in Fall 1—6.

Die Herkunft der Zellen kann auf den genannten beiden Wegen erfolgen: In Fall 5—6 ist es der Lymphweg, in Fall 1—4 kommt außerdem noch das Hindurchwachsen von Carcinomthromben aus den Lungenarterien in die Lymphräume in Betracht, wie es in Fall 1 mit Bestimmtheit beobachtet ist.

Aus den Carcinomzellen in den Lungenlymphräumen kann ein metastatisches Lungencarcinom werden. In allen Fällen sieht man, wie die perivaskulären und subpleuralen Herde das Lungengewebe durchdringen und Carcinomnester bilden. Auch hier kommt Abbau von Zellen vor, der aber keinen Stillstand des Prozesses bedeutet (ebensowenig wie in den Arterien), sondern, wie in Fall 3, eine Nekrose der zentralen, zu wenig ernährten Teile ist, während der Tumor an den Randpartien weiter wächst. Die reaktive Leukocyteninfiltration des Gewebes hält das Wachstum nicht auf, ist ihm vielleicht sogar durch Erweiterung der Spalten des infiltrierten Gewebes förderlich.

Die in den Lymphspalten sitzenden Carcinomnester können zu makroskopisch sichtbaren Knoten werden, wie in Fall 3 und in Fall 5 auf der Pleura. Bei zahlreichen Fällen kommt es aber nicht dazu, wie in Fall 1, 2, 4 und 6, und doch liegt Carcinom vor. Bei Anwesenheit von Carcinom in den Lungenlymphräumen kann man aber sagen, daß es bei längerer Lebensdauer sicher zu großen Tumorknoten gekommen wäre.

In Fall 7—14 sind die Lungen ganz frei von Carcinom geblieben. In Fall 7, 8, 9 und 10 wurden zwar die Lymphbahnen vom Primärtumor aus beschriftet, aber nicht die zur Lunge gehörigen; in Fall 11 handelt es sich um kontinuierliches Weiterwachsen des Carcinoms, in Fall 12 um Verschleppung im Darmtraktus; in Fall 13 und 14 wurden keine Metastasen gebildet.

Die Beantwortung der anfangs gestellten Frage: Wie verhält sich die Lunge in einem Körper, der an anderer Stelle ein Carcinom aufweist? gestaltet sich also nach meinen Untersuchungen folgendermaßen: In der Lunge, die den Übergang vom venösen zum arteriellen Kreislauf bildet, werden häufig Carcinomzellen abgefangen. In etwa der Hälfte der Fälle wird die Lunge selbst vom Carcinom ergriffen, und zwar findet die Metastasenbildung in den reichlichen, weiten Lymphräumen statt, ohne daß es dabei zu makroskopisch sichtbaren Tumoren in der Lunge kommen muß. Der Eintritt der Carcinomzellen in die Lymphräume erfolgt auf dem Lymphwege oder von Carcinomemboli in den kleinen Lungenarterien aus, die die Gefäßwand durchwachsen.

In manchen Fällen findet man mikroskopisch in den Lungenarterien Carcinomnester, die entweder auf dem Blutwege oder aus den perivascularären Lymphräumen dorthin gelangen, und die sowohl Lungenmetastasen bilden können als auch auf dem Gefäßweg in den arteriellen Kreislauf hineinwachsen können, wo sie zu anderweitigen Metastasen Veranlassung geben.

Auch in den Lungencapillaren werden Carcinomzellen abgefangen, sie gehen jedoch gewöhnlich zugrunde; nur selten werden einzelne Zellen in den arteriellen Kreislauf durchdringen und dort zu Metastasen führen. Bei Carcinom wie auch bei anderen Krankheiten treten in den Lungencapillaren Zell- und Kernmassen auf, die von den Knochenmarksriesenzellen abstammen, deren Unterscheidung von abgebauten Carcinomzellen nicht immer möglich ist.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Schmidt, M. B.*, Über Krebszellembolien in den Lungenarterien. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturforscher u. Ärzte. Braunschweig 1897, Teil II, S. 11 ff. — <sup>2)</sup> *Schmidt, M. B.*, Verbreitungswege der Carcinome. Jena 1903. — <sup>3)</sup> *Lubarsch, O.*, Allg. Pathol. **1**, 1905. 259. — <sup>4)</sup> *Ceelen, W.*, Med. Klinik. 1921. — <sup>5)</sup> *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen Pathologie. S. 315 ff. — <sup>6)</sup> *Aschoff*, Über capilläre Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. Virchows Arch. **134**, 11. 1893. — <sup>7)</sup> *Arnold*, Beobachtungen über Kerne und Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarks. Virchows Arch. **93**, 1. 1883. — <sup>8)</sup> *Arnold*, Weitere Beobachtungen über die Teilungsvorgänge an den Knochenmarkzellen und weißen Blutkörperchen. Virchows Arch. **97**, 107. 1884. — <sup>9)</sup> *Ströbe*, Kernteilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten und Knochenmark. Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **7**, 341. 1890. — <sup>10)</sup> *Virchow*, Cellularpathologie. 4. Aufl. 1871. S. 247 ff. — <sup>11)</sup> *Zahn*, Über paradoxe Embolie und ihre Bedeutung für die Geschwulstmetastase. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **115**, 71. — <sup>12)</sup> *Zahn*, Über Geschwulstmetastase durch Capillarembolie. Virchows Arch. **117**, 1. 1899.