

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Ceelen.)

Über die Entstehung von Thromben im rechten Herzen (*Endocarditis thrombotica parietalis carcinomatosa*) und in den Ästen der Lungenschlagader (*Thrombendarteriitis pulmonalis carcinomatosa*) auf dem Boden von Krebszellembolien.

Von

Dr. Reinhard Winter,
Evangelisches Krankenhaus Mülheim-Ruhr.

Mit 1 Abbildung im Text.

(*Eingegangen am 4. Mai 1931.*)

Es ist bisher nicht bekannt, ob thrombotische Auflagerungen auf dem Endokard ihren Ursprung darin haben können, daß in den Blutkreislauf gelangte Carcinomzellen dort hängen bleiben und sich ansiedeln, ob sich endokarditische Erscheinungen auf Grund embolischer Verschleppung einzelner Tumorzellen bilden können. In Thromben auf der Herzinnenhaut sind jedenfalls bei intaktem Myokard Carcinomzellen noch nicht nachgewiesen; es fragt sich nur, ob dies ein Gegenbeweis ist, wenn ich an die Veröffentlichungen von *M. B. Schmidt, Lubarsch* und *Ceelen* erinnere, die feststellten, daß bei Gewächszellembolien in die Lungenarterien thrombotische Blutpfropfe entstehen und diese Zellen bei der Organisation zugrunde gehen können mit dem Ergebnis rein bindegewebiger Thromben, die sich in nichts von Thrombosen anderer Herkunft unterscheiden. Sollten sich in den beiden Organen nicht vielleicht ganz ähnliche Erscheinungen abspielen können? Haben wir mehr Beispiele, daß der Organismus in der Lage ist, Krebszellen zu zerstören, und läßt sich dabei in den Begleitumständen eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen? Findet sich eine Erklärung, weshalb der Körper in seltenen Fällen mit seinen Abwehrreaktionen die Oberhand über Zellen eines malignen Tumors gewinnen kann? Ein Beitrag zur Lösung dieser Fragen sei folgender Fall, der am 24. 1. 31 hier zur Sektion kam.

Aus der mir von der Medizinischen Klinik freundlichst überlassenen Krankengeschichte: 47jähriger Mann, früher nie krank. 1929 Unfall: Quetschung der Wirbelsäule und Brust; nach 2 Monaten wieder arbeitsfähig. Anfang Oktober 1930 Schmerzen in der Magengegend; Diathermiebehandlung ohne Erfolg. Zunahme der

Schmerzen nach dem Essen. Viel Aufstoßen, kein Erbrechen. Abnahme der Harnmenge. 50 Pfund Gewichtsabnahme. 2 Wochen vor Klinikaufnahme Schwellung des rechten Unterschenkels.

Aufnahmefund in der Medizinischen Klinik am 13.1.31. Sehr blutarm. Kranker in herabgesetztem Ernährungszustand. Ödem beider Füße und Unterschenkel, rechts stärker. Zunge belegt. Lungengrenzen kaum verschieblich, Atemgeräusch rauh. Herztonen rein. Leber nicht, Milz etwas vergrößert. Im Harn Urobilinogen vermehrt. Hämoglobin 50%, rote Blutzellen 2 260 000, Leukocytose von 19 000 mit vorwiegend polymorpdkernigen Leukocyten. Blutkultur negativ. Innerhalb von 10 Tagen unter Zunahme des Urobilinogens im Urin und ansteigender Leukocytose rascher Verfall und Tod. Klinische Diagnose außer beiderseitiger Thrombophlebitis und sekundärer Anämie unbestimmt.

Leichenbefund. Außer dem mäßigen Ernährungszustand, allgemeinem Ikterus und mehrfachen anämischen Milz- und Niereninfarkten ein ausgedehntes Carcinom des Pankreaskopfes mit Übergreifen auf das Duodenum, in dessen Schleimhaut sich dicht hinter der Papille ein über Fünfmarkstückgroßes, jauchig-zerfallendes Geschwür befindet, das sich in der Tiefe bis in den Pankreaskopf hinein erstreckt. Im Stamm der Pfortader und in zahlreichen intrahepatischen Ästen wandständige und teilweise verstopfende Thrombosen. Die ganze Leber durchsetzt von bis walnußgroßen, zum Teil in der Mitte zerfallenden Metastasen mit cyanotisch-infarzierter Umgebung. Das wenige erhaltene Leberparenchym gelbstüchtig und verfettet. Lebervenen teilweise thrombosiert, ebenso an ihren Einmündungsstellen auf der Intima der Hohlvene kleine Thromben. Auf dem Wandendokard der rechten Herzkammer, der Tricuspidalis und besonders an den Sehnenfäden zahlreiche Thrombosen von kaum Stecknadelkopfgröße bis zu fast kirschgroßen, kugeligen Thromben mit regelmäßig-höckeriger Oberfläche. In den meisten Arterien der stark ödematösen Lungen Embolien, teilweise durch Organisation fest mit der Wand verwachsen. Auch von den kleinsten noch erkennbaren Arterien scheint die Mehrzahl embolisch verstopft. In der rechten Spitz ein walnußgroßer Gangränherd, in den Bronchien die Zeichen chronischer Bronchitis mit Bronchiektasien. In beiden Oberschenkelblutadern und im Plexus prostaticus zum Teil frischere, zum Teil organisierte Thromben. In den peripankreatischen, perigastrischen und periportalen Lymphknoten deutliche Metastasenbildungen.

Es liegt auf der Hand, die einzelnen Organbefunde miteinander in Zusammenhang zu bringen und an folgende, in sich geschlossene Erfolgsreihe zu denken: Primäres Carcinom des Pankreaskopfes mit Übergreifen auf das Duodenum. Auf dem Pfortaderweg ausgedehnte Metastasenbildung in der Leber, Thrombosierung zahlreicher Lebervenen. Übergreifen der Thrombose auf die Vena cava; von hier aus Abriß einzelner Thromben und embolische Verschleppung in die Lunge über das rechte Herz, dessen Miterkrankung besonders auffällt und sich in den ursächlichen Zusammenhang zwanglos einzufügen scheint.

Der mikroskopische Befund bestätigt diese Annahme insoweit, als die Lebermetastasen den gleichen klein-alveolären, unregelmäßigen Bau eines Adenocarcinoms zeigen, wie das Ursprungsgewächs im Pankreas. Vielfach greifen die Krebszellen auf die Lebervenen über, durchbrechen ihre Wand und geben zu Thrombenbildungen Veranlassung, die teils aus soliden Epithelzellhaufen, teils aus blanden Blutpfropfen mit eingelagerten Krebszellen bestehen. Ebenso deutlich ist in den embolischen Thromben der Lungenarterien sicheres Krebsgewebe festzustellen.

Es handelt sich um eine hämatogene Embolie und Metastasierung in der Lunge, indem teils Blutpfröpfe (mit und ohne eingeschlossene Geschwulstzellen), teils Krebszellen in die Lungenschlagadern verschleppt wurden, die im letzteren Fall dann sekundär zu Blutthrombenbildung an Ort und Stelle Veranlassung gaben. Die größeren Thromben des rechten Herzens zeigen beginnende, deutliche Organisation ohne eigentlichen Anhaltspunkt für ihre Entstehung. Die negative Blutkultur *in vivo* läßt eine infektiöse Grundlage zwar nicht sicher ausschließen, macht sie aber unwahrscheinlich. Die von der Norm abweichende Lokalisation der Thromben vorwiegend an den Trabekeln und den Sehnenfäden, deutet auf eine besondere, ungewöhnliche Entstehungsursache hin. Bei der histologischen Untersuchung des Endokards an Stellen makroskopisch noch eben sichtbarer Veränderungen und jüngster Thromben finden sich Zellen mit großem, rundem Kern vom Typ der Epithelzellen auf dem Endokard, welches selbst die verschiedensten Stadien der Reaktion darauf zeigt. Teilweise liegen diese Epithelzellen auf dem nahezu unveränderten Endokard, nur von einem leichten Fibrinschleier umgeben, teilweise haben sie sich in das Endokard eingesenkt. Das oberflächliche Gewebe ist eingeschmolzen, zum Teil mit samt den elastischen Fasern bis auf die oberflächlichen Muskelzüge. Gleichzeitig findet eine vermehrte Fibrinabscheidung statt und als Reaktion eine beginnende, leichte Fibroblasten- und Rundzellendurchsetzung des umgebenden Gewebes. Schließlich treten auch einzelne Plasmazellen und Fibroblasten in dem Fibrin um die Epithelzellen auf. In diesem Stadium zeigt eine Sudanfärbung kleintropfige Verfettung der Epithelzellen. In größeren, in Organisation begriffenen Thromben des Herzens finden sich vereinzelt kleine Nester von Epithelzellen mit deutlicher Fibroblasten- und Plasmzellendurchsetzung der Umgebung. Einzelne Epithelzellen zeigen dabei an ihren Kernen Pyknose und Karyolyse. Im Gegensatz zu den eben beschriebenen Erscheinungen am Endokard scheinen hier die Plasmazellen und Fibroblasten der aktive Teil gegenüber den zu vernichtenden Epithelzellen zu sein; ja, an einer Stelle sind einige Epithelzellen fest von Fibroblasten eingeschlossen. An anderen, organisierten Thromben sind einzelne Epithelzellen wie angeklebt, teilweise auch kleine Zellverbände. Einmal findet sich ein großes isoliertes Epithellennest einem Thrombus kappenartig aufsitzend (s. Abb. 1), ein durchaus überzeugendes Bild, daß es sich um Carcinomzellen handelt. Die scharfe Grenze zum Gewebe der Thrombose und dessen geringe Reaktion führt hier zur Annahme, daß es sich um sekundär auf einen bereits bestehenden Thrombus aufgeimpfte Krebszellen handelt.

Vor der eigentlichen Auswertung dieser Befunde seien zuerst die Veränderungen in den Lungen beschrieben, die durch ganz parallele Erscheinungen die Beurteilung wesentlich erleichtern. Eine große Zahl

der Lungenarterien ist verschlossen. In den kleineren Arterien und selbst in einigen Capillaren sitzen Embolien reiner Epithelzellnester, teilweise bei völlig unversehrter und reaktionsloser Intima, teilweise haben sie das Endothel angegriffen und sind weiter durch die ganze Gefäßwand bis in das peripheriale Gewebe vorgedrungen. Die größte Beachtung jedoch erheischen die Gefäße, in denen einzelne Epithelzellen auf der Intima aufsitzen und die ganz gleichen Erscheinungen hervorrufen,

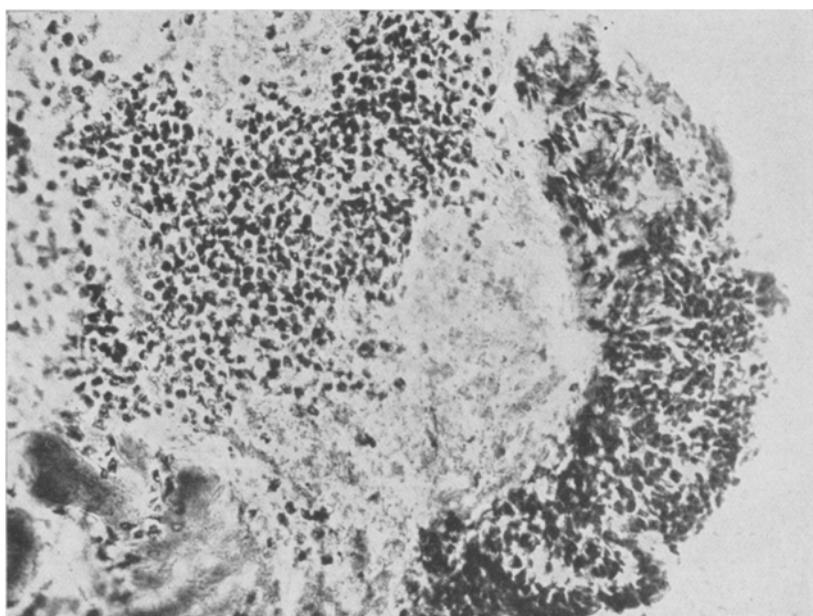


Abb. 1. Frische Auflagerung eines von Leukocyten durchsetzten Krebszellnestes auf der Oberfläche eines Herzthrombus (rechts im Gesichtsfeld). Schmale Aufhellungszone zwischen Thrombus und der Berührungsstelle des Krebsnestes.

wie sie beim Endokard beschrieben sind: loses Aufsitzen in feinen Fibrinschleieren, allmähliches Einschmelzen des Endothels, thrombotische Abscheidungen um die Krebszellen und beginnende organisatorische Fibroblasten-, Rundzell- und Plasmazellentwicklung der Umgebung. Bei zunehmender Fibrinabscheidung und Thrombenbildung ist Beginn und Fortschreiten der Organisation hier leichter zu verfolgen als im Herzen. Von der Gefäßwand aus beginnt die Einwanderung von Fibroblasten und Rundzellen bis zur Infiltration des ganzen Thrombus mit-samt seinen Epithelzellnestern. Wieder scheinen die Fibroblasten die Epithelzellen einzuschließen. Letztere zeigen dabei alle Formen der Pyknose, Karyorrhexis und Karyolyse. Die Zellnester werden nicht vom Rand aus Schritt für Schritt zerstört, sondern scheinbar im ganzen über-schwemmt von Fibrin, Fibroblasten und Plasmazellen. Das Ergebnis

sind voll organisierte, teils wieder kanalisierte Thromben, deren Ursprung nicht mehr erkannt werden kann, und die ebensogut auf dem Boden einfacher blander Embolien entstanden sein könnten. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß diese rein bindegewebigen Thromben auch von Embolien aus den thrombosierten Oberschenkelvenen abstammen können, ein beträchtlicher Teil ist jedoch auf Krebszellembole zurückzuführen. Beweisend hierfür sind Thromben, die ganz organisiert sind bis auf kleine Reste von Krebszellen, von denen nur noch einzelne unverändert zu sein scheinen, die Mehrzahl zeigt mehr oder weniger fortgeschrittene Degeneration. Die zugehörigen Gefäßwände sind stark verdickt und um die Ausgangsstelle der Thromben kleinzellig infiltriert.

Auffallend ist nun der Unterschied zwischen dem Verhalten der Thromben in größeren und kleineren Gefäßen; es lassen sich hier 2 Gruppen scharf voneinander trennen. In den kleinen Schlagadern und Capillaren, deren Lumen durch die Epithelzellembole voll ausgefüllt wird, fehlt jede Fibrinabscheidung auf dem Endothel, es zeigt sich nichts, was auf eine beginnende Thrombose schließen ließe. Die Epithelzellen wachsen ungehindert in die Wand ein und über diese hinaus in das umgebende Gewebe: es bildet sich die hämatogene Metastase aus. Bei Embolien in größere Arterien oder solchen von einzelnen Zellen in kleinere Gefäße, wo dem Blut noch genügend Platz zum Durchtritt bleibt, entwickelt sich eine Thrombose, sobald die Intima durch die Epithelzellen angegriffen wird. In der Weiterentwicklung werden dann regelmäßig mit der Organisation der Thromben auch die Epithelzellen zerstört. Lagen diese zu mehreren im Verband zusammen, so werden sie allmählich in den Thrombus eingeschlossen, ihre Fähigkeit zur Vermehrung wird gehemmt, und sie unterliegen den gegen sie gerichteten Kräften der Organisation, um endlich dem Untergang zu verfallen.

Für das Verhalten der Epithelzellen, dem Endokard und der Intima der Lungenarterien gegenüber finden wir eine Analogie in den *in vitro* Versuchen *A. Fischers*. Er konnte eine schon früher von *Grawitz* geäußerte Ansicht bestätigen, indem er normales Gewebe beliebiger Herkunft Carcinomkulturen gegenüberstellte: Neben einer wachstumsanregenden Wirkung auf das zugesetzte Gewebe wurde dieses von den Krebszellen zerstört und zum Aufbau neuen Krebsgewebes verwandt. Zur Einschmelzung normalen homologen wie heterologen Gewebes werden den Carcinomzellen proteolytische Fermente zugesprochen. Sie schmelzen jedes, auch artfremde Gewebe ein, genau wie die Epithelzellen sich in das Endokard bzw. Endothel einfressen. Übereinstimmend mit den Befunden von *Grawitz* bilden auch hier die elastischen Fasern keine Ausnahme. Auffallend ist die Übereinstimmung zwischen den Bildern am Endokard und den Lungenarterien; an letzteren lassen sich die Carcinomzellen mit Mitosen einwandfrei als solche erkennen. Die engen Beziehungen zwischen den Vorgängen bei der Endokarditis und

der Bildung von Thromben an einer Gefäßwand hat schon *Dietrich* festgestellt.

Bei diesem Einschmelzen des Endothels werden Stoffwechselprodukte frei „im Sinne von Gewebskoagulinen, die auf gerinnungsfähige Substanzen wirken“ (*Dietrich*). Die von den verschiedensten Verfassern (*Dietrich*, *Dietrich* und *Schröder*, *Ritter*) festgestellten biologischen Beziehungen zwischen Gefäßwand und Blut werden gestört durch die Schädigung des Endothels; es beginnt eine Thrombose, anfänglich nur an einer geringen, feinen Fibrinabscheidung erkennbar, wie sie *Klemensiewicz* schon als erste Erscheinung der Thrombose bei Kaltblütern beschrieben und auch für die Warmblüter angenommen hat. Die gleichen Befunde, wie sie *Dietrich* und *Schröder* (ähnlich auch *Sato*) bei der Einwirkung von Bakterien auf die Gefäßwand geschildert haben. Die den Versuchsergebnissen dieser Forscher zugrunde gelegte Annahme einer vorausgegangenen Sensibilisierung der Gefäßwand etwa durch die im Blut kreisenden Stoffwechselprodukte des Ursprungsgewächses oder seiner Metastasen scheint mir zur Erklärung der Thrombenentstehung im vorliegenden Fall nicht einmal nötig. Ebensowenig eine vermehrte Gerinnungsbereitschaft, die nach *Beneke* durch veränderte chemische Zusammensetzung des Blutes bei Kachexie verursacht wird (vgl. auch *Fischer-Wasels-Tannenberg*); dem stehen außerdem Untersuchungen von *Steinbrink* und *Frisch* (s. *Schlesinger*) gegenüber, die bei Leberschädigungen eine Abnahme des Fibrinogens fanden.

So bilden sich auf dem Endokard über dem Orte der primären Wandschädigung Thromben, die die Krebszellen einschließen. Mit der Organisation werden diese Thromben von Fibroblasten und Plasmazellen durchsetzt; die einzelnen Epithelzellen und -nester werden von Fibroblasten umlagert. Zwei Zellarten treffen aufeinander, die sich beide durch stärkste Wachstumstendenz auszeichnen, es bleibt die Frage, welche die Oberhand gewinnt. Das Organisationsgewebe zeigt keinerlei Beeinträchtigung, die Gewächszellen dagegen verlieren ihre Fähigkeit zur Vermehrung, sie degenerieren unter den verschiedensten Erscheinungen des Kernzerfalls und der Protoplasmaschädigung: Pyknose, Karyorrhexis, Karyolyse, Verfettung, kleinste und größere Vakuolen im Zellleib. Daß hierbei proteolytische Fermente oder Stoffwechselprodukte des Organisationsgewebes das eigentlich schädigende Agens sind, scheint mir weniger wahrscheinlich, als daß die Gewächszellen, in den Fibringerinnseln eingeschlossen, auch schon vor Beginn der Fibroblasten- und Rundzelleneinwanderung durch verminderte Zufuhr geeigneter Nahrungsstoffe in ihrer Lebenskraft beeinträchtigt werden. Denn eine Sudanfärbung zeigt kleintropfige Verfettung der Epithelzellen schon zu einer Zeit, wo bei zunehmender Fibrinabscheidung kaum Anzeichen beginnender Organisation zu erkennen sind. Die Beobachtung *M. B. Schmidt*, daß die Krebszellen in Lungenembolien eine Beschränkung ihrer Wachstums-

fähigkeit zeigen, ließe sich vielleicht in gleicher Weise erklären. Die so geschädigten Zellen unterliegen dann leicht der Kraft des Organisationsgewebes.

Die eindrucksvollsten Bilder hierfür haben wir in den Lungenarterien. Alle Stadien von der frischen, reinen Krebszellembole bis zum völlig organisierten Thrombus lassen sich hier genau verfolgen; der Untergang von Carcinomzellen ist deutlicher als im Herzen zu erkennen. Dabei scheinen die Fibroblasten die Hauptarbeit zu leisten, wie sie es nach Beneke bei der Organisation überhaupt tun. Diese vermehrte Tätigkeit des Bindegewebes findet ihren Ausdruck vielleicht auch in der auf-fallenden Verdickung der Gefäßwände.

Neben der Endothelschädigung wäre eine Änderung der Strömungsverhältnisse des Blutes durch die Embolie eine Erklärung für die Entstehung der Thrombosen in den Lungenarterien. Daß die toxische Schädigung und Verletzung der Intima aber genügt, beweisen die beginnenden Thrombosen des Endokards, bei denen die normale Blutströmung völlig unbeeinflußt sein darfte.

Die verschieden weit fortgeschrittene Organisation der Lungenembolien neben ganz frischen, rein krebszelligen Embolien beweist, daß die Verschleppung von Carcinomzellen durch das Blut während eines längeren Zeitraumes allmählich stattgefunden haben muß. Ganz einwandfrei zeigen dies die Verhältnisse im Herzen an, wo auf voll organisierte Thromben einzelne Krebszellen und Verbände von solchen sekundär gleichsam aufgeimpft sind. Bei der Ausdehnung der Endokardthrombosen und der Lungenembolien müssen wir auch schon eine Entstehung während eines größeren Zeitabschnittes annehmen, was die Ursprungsstelle der Embolie, die ausgedehnten Krebszellwucherungen in Lebervenen und Vena cava, auch durchaus zuläßt. Da es sich um ein Pankreascarcinom handelt, wäre der Gedanke nicht auszuschließen, daß die verschleppten Krebszellen besondere tryptische Fähigkeiten, die dem Mutterepithel physiologischerweise zukommen, beibehalten haben.

Zusammenfassend finden wir bei einem Fall von Pankreascarcinom, das sich über Duodenum, Pfortader, Leber, Lebervenen und Vena cava metastatisch ausgebreitet hat, embolische Verschleppung von Krebszellen in das rechte Herz und die Lungen. Auf dem Endokard hängengebliebene Zellen verursachen durch eine proteolytische Einschmelzung der oberflächlichen Gewebsschichten thrombotische Auflagerungen, also eine Endocarditis carcinomatosa thrombotica. Mit der Organisation der Thromben gehen die Krebszellen selbst zugrunde. Der gleiche Untergang von Carcinomgewebe findet sich in den Krebszellembolien in den Lungenarterien, sobald nach entstandener Thrombenbildung die Organisation einsetzt. Ohne gleichzeitige Thrombose, bei

reinem zellig-embolischen Verschluß kleinsten Arterien und Capillaren, wachsen die Krebszellen ungehindert durch die Wand in die Umgebung weiter.

Schrifttum.

Beneke: Beitr. path. Anat. 7 (1890). — *Marchand-Krehl*, Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. 2, II (1913). — *Ceelen*: Med. Klin. 4 (1920). — *Dietrich*: Münch. med. Wschr. 1929, 7. — Die Thrombose nach Kriegsverletzungen. Jena 1920. — Verh. dtsh. path. Ges. 18 (1921). — *Virchows Arch.* 254 (1921). — *Dietrich u. Schröder*: *Virchows Arch.* 274 (1930). — *Fischer-Laser-Meyer*: Z. Krebsforschg. 29 (1929). — *Fischer-Wasels-Turnenbergs*: Dtsch. med. Wschr. 1929, 13/14. — *Grawitz*: Dtsch. med. Wschr. 1917, 31. — *Klemensiewicz*: Beitr. path. Anat. 63 (1916). — *Ritter*: Dtsch. med. Wschr. 1928, 47. — *Sato*: *Virchows Arch.* 257. — *Schlesinger*: Münch. med. Wschr. 1931, 11. — *Schmidt, M. B.*: Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Braunschweig 1897. — *Thorel*: Erg. Path. 1903. — *Unna*: *Virchows Arch.* 214 (1913).
