

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. H. Frhr. v. KRESS)  
und dem Städtischen Tuberkulosekrankenhaus Berlin-Heckeshorn  
(Chefarzt: Dr. K. AUERSBACH).

## Die generalisierte hämatogene arterielle Metastasierung in Gestalt der Krebszellensepsis am Beispiel des Seminoms\*.

Von

HEINRICH GERHARTZ.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

Ist man versucht, für das Maß der Bösartigkeit einer Geschwulst unter Berücksichtigung der von RÖSSLÉ (1950) erhobenen Einschränkungen eine für alle Geschwülste gültige „Malignitätsskala“ (HAAGENSEN 1933, WALTHER 1937) aufzustellen, so ergibt sich als ein wesentlicher Gradmesser neben dem örtlichen Wachstumscharakter der Geschwulst die Art und Ausdehnung ihrer Metastasierung. Kommt hierbei der lymphogenen Ausbreitung im wesentlichen nur eine regionäre filterähnliche, der Kontaktmetastasierung eine lokale und der Ausbreitung auf dem Kanalwege eine durchweg festbegrenzte Bedeutung zu, so liegt die besondere Gefahr der hämatogenen Metastasierung in der Generalisation des Tumors unter Bildung von Fernmetastasen. Die Geschwulst tritt aus ihrem ersten Stadium des lokalisierten Wachstums über das zweite Stadium der regionären Streuung in ihr drittes und letztes Stadium und führt unter rascher Steigerung der allgemeinen Abzehrung unaufhaltsam zum Tode. Über die Ursache der sog. Krebskachexie ist bis heute wenig Sichereres bekannt. Örtliche Kreislaufstörungen, die Überschüttung des Organismus mit den giftigen Zerfallsprodukten des Geschwulstgewebes, die Stärke des Gewebszerfalls, Anaemie und Hypovitaminose spielen hierbei eine wesentliche Rolle. GERLACH führt die Krebskachexie auf die toxische Wirkung des von ihm bei sämtlichen untersuchten Krebskranken — insbesondere in den carcinomatösen Exsudaten — gefundenen *micromyces universalis innatus* zurück. Wahrscheinlicher ist die Kachexie jedoch Folge verschiedener tiefgreifender Organstörungen; zu der Größe der Primärgeschwulst oder zur Verbreitung des Tumors im Körper steht sie in keinem gesicherten Verhältnis.

Als wesentlicher Ausdruck des biologischen Charakters einer Geschwulst gilt das Tempo ihrer Metastasierung. So bezeichnet RÖSSLÉ es als einen mittleren Grad von Malignität, wenn Krebszellen zwar in die Blutbahn einbrechen, aber nicht mehr auszubrechen imstande sind und

\* Herrn Prof. R. RÖSSLÉ zum 75. Geburtstag gewidmet.

also zugrunde gehen. Die Krebszellembolie führt durchaus nicht immer auch zur Metastase. Es sei hier an die Untersuchungen von M. B. SCHMIDT erinnert, der an der Lunge nachzuweisen imstande war, daß der Körper wohl in der Lage ist, Krebszellen zu vernichten. Isolierte Fern- oder Spätmetastasen können zuweilen jahrelang „stumm“ bleiben. LUBARSCH, RIBBERT und BORST sind sich darüber einig, daß erst die beim Zerfall von Krebszellen frei werdenden Toxine die Organe zur Aufnahme der Tumorzellen bereit machen müssen. Amerikanische experimentelle Untersuchungen deuten auf eine prämetastatische Periode, worauf auch schon BORST aufmerksam gemacht hat. Aber krebsspezifische Proteine sind bisher vergebens gesucht worden. Die Immunitätsreaktionen des Körpers gegenüber Bakterien und deren Toxinen finden bei den Tumoren des Menschen kein Analogon, obwohl es beim Tier möglich ist, gegen Impftumoren neben einer aktiven auch eine passive Immunisierung zu erzeugen (KIDD, HACKMANN 1944). Die Suche nach Substanzen im Blutserum, die befähigt wären, Krebszellen zu zerstören, ist ohne Erfolg geblieben. Ob die im Blut schwimmende und mit Eigenbewegung ausgestattete Krebszelle sich ansiedelt oder zugrunde geht, hängt im wesentlichen von der besonderen Stoffwechsellage des zu befallenden Organs, seiner geweblichen Abwehrreaktion und nicht zuletzt von der Virulenz und Leistungsbreite der Krebszelle selber ab.

Zu den bösartigsten Geschwülsten überhaupt zählen neben den Melanosarkomen und Mammacarcinomen die Seminome, aber erstaunlicherweise werden sie das erst, wenn sie aus ihrem relativ stummen, meist 3—6 Monate dauernden ersten Stadium in das Stadium der Metastasierung übergegangen sind. Vorher scheint die feste Tunica albuginea eine gewisse Organbeschränkung zu sichern. Gehen wir in Anlehnung an CHEVASSU und v. ALBERTINI von der Vorstellung aus, daß das Seminom (Carcinoma macrocellulare solidum) als die häufigste Geschwulst des Hodens vom spermigenen Epithel der Hodenkanälchen abzuleiten ist, so liegt hierin bereits seine totipotente Differenzierungsfähigkeit, seine enorme Wachstumsmöglichkeit und seine unabhängige Stoffwechselleistung begründet. Was die Zelle an Kraft der Differenzierung verliert, gewinnt sie zugleich an Energie des Wachstums (BAUER). Gilt als Charakteristicum höchster Malignität ein unbegrenztes zerstörendes Wachstum, eine gleichzeitig lymphogene, hämatogene, canaliculäre und inoculäre Metastasierung einschließlich der auf dem Schleimhautwege — worauf besonders RÖSSLÉ hingewiesen hat —, sowie eine tiefgreifende Kachexie, so darf der folgende Fall als typisches Beispiel rechnen.

Der 42jährige Patient erkrankte 5 Monate vor seinem Tode an einer leichten Erkältung, von der er einen chronischen Schnupfen und trockenes Husteln zurückbeholt. Zwei Monate später traten plötzlich ziehende Schmerzen in der Brust auf.

die jedoch nach 14 Tagen wieder abgeklungen waren. Währenddessen begann der rechte Hoden unter leichten ziehenden Schmerzen anzuschwellen. Bei der Röntgenaufnahme der Lunge fand sich im rechten Mittelfeld eine pflaumengroße und eine weitere kirschgroße rundliche Verschattung, der klinisch ein verschärftes Atemgeräusch mit zahlreichen Rasselgeräuschen entsprach.

Wenig später stellte sich ein blasenbildender Ausschlag, zunächst am linken Arm ein, der allmählich auf den ganzen Körper einschließlich aller Extremitäten gleichermaßen übergriff, allergisch gedeutet und als „*Pemphigus vulgaris*“, „toxisches bullöses Exanthem“ oder auch als „*Erythema exsudativum multiforme*“ beschrieben

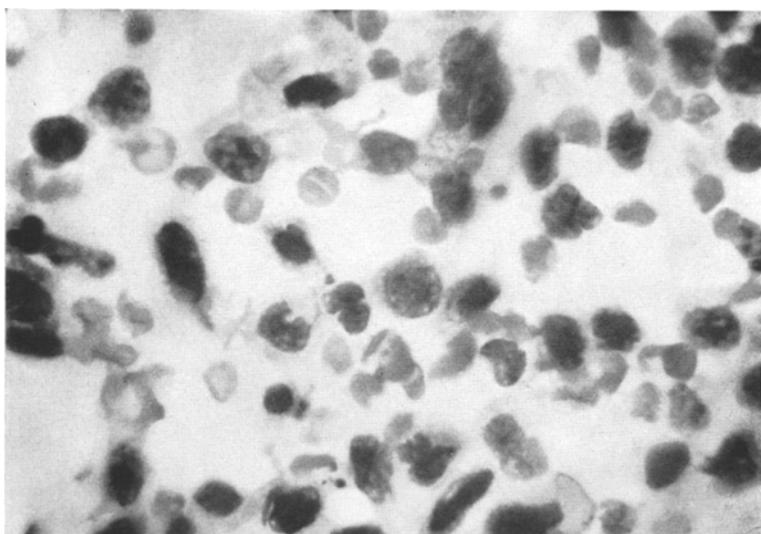


Abb. 1. Sedimentausstrich vom Pleuraexsudat: Massenhaft stark polymorphe Tumorzellen mit Riesenzellen. Papanicolaou. Vergr. 800mal.

wurde. Das Exanthem begann in Gestalt leicht erhabener fingernagelgroßer hämorragischer Flecken, die sich bald in Bläschen mit klarem serösem Inhalt umwandelten, dann vereiterten, verschorften und schließlich — offenbar unter zentraler Abheilung — als ring- oder girlandenförmige Krusten stehen blieben. Der Abstrich vom Bläscheninhalt war steril. Wenige Tage nach Beginn des Exanthems setzte ein zunächst remittierendes, dann kontinuierliches hohes Fieber ein, das chemotherapeutisch nicht zu beeinflussen war.

Der stark reduzierte und anämische Körper war subikterisch und zeigte eine Cyanose der Akren. Milz- und Ileocoecalgegend waren deutlich druckschmerhaft. Im peripheren Blut fanden sich starke toxiche Veränderungen der Granulocyten; das Serum wies eine Vermehrung der Globuline auf. Die Blutsenkung war stark beschleunigt; im Harn fanden sich Eiweiß und Urobilinogen, im Sediment einige Erythrocyten und Leukocyten. Erreger waren im Blut kulturell nicht nachweisbar.

Später zeigte das Röntgenbild eine weitere kirschgroße Verschattung lateral über dem Zwerchfell, sowie im linken Unterfeld eine massive Verschattung als Ausdruck einer exsudativen Pleuritis. Deren Punktionsergabe ergab ein sehr zellreiches, leicht hämorragisches Exsudat vom spezifischen Gewicht 1024. Die mikroskopische Untersuchung des ausgestrichenen Sedimentes (Abb. 1) ergab massenhaft relativ kleine, stellenweise in Reihen und Linien angeordnete Tumorzellen mit

stark polymorphen chromatinreichen Kernen und zahlreichen Riesenkernformen, wobei sich die Zellketten vielfach gitterartig überkreuzten, vielleicht eine Parallel zur epithelialen Reihenbildung im histologischen Aufbau des Seminoms und offenbar bedingt durch spezifische Oberflächenkräfte, wie sie in anderer Form von den schwimmenden Tumorzellkugeln im Exsudat des Adenocarcinoms bekannt sind.

Auch der Abstrich von einer Ulceration des Hautexanthems ließ, wenn auch nur ganz verstreut, Tumorzellen mit starker Polymorphie und Riesenkernbildung erkennen. Damit war die klinische Diagnose: Metastasen eines bösartigen Tumors gesichert. Wenige Tage später starb der Patient unter Ödemen, Anurie und zunehmender Desorientiertheit.



Abb. 2. Seminom des rechten Hodens mit Metastasierung in beide Hoden und Nebenhoden.

Die Obduktion zeigte ein kirschgroßes Seminom des rechten *Hodens* (Abb. 2) im Bereich des Rete mit Übergreifen auf den Nebenhoden sowie mehreren kleineren Tumorknoten im linken Hoden und Nebenhoden. Die Schnittfläche des Tumors war von weißlich-goldgelber Farbe und durchsetzt von zahlreichen kleinfleckigen Blutungen insbesondere an der Peripherie.

Histologisch fanden sich die Hodenkanälchen mit ihren elastischen Mänteln durchweg noch gut erhalten, während das spermogene Epithel teils stark desquamiert, teils unregelmäßig, vielschichtig und zuweilen syncytial gewuchert war. Ein bindegewebiges Stroma war nur stellenweise deutlicher ausgebildet und enthielt in seinen alveolären Maschen zahlreiche kleinere Zellgruppen mit großen rundlichen, wechselnd chromatinreichen Kernen. In den ausgedehnten Nekrosen gelang die Darstellung der elastischen Fasern noch relativ gut. Auffallend war eine enorme Blutfüllung der Capillaren und Venen, insbesondere im angrenzenden Bereich von Hoden und Nebenhoden, wobei sich die Venen verschiedentlich thrombosiert, rekanalisiert oder mit Granulationsgewebe und Tumorzellen ausgefüllt zeigten.

In der rechten *Lunge* fanden sich neben einer hühnereigroßen, runden und relativ scharf abgegrenzten weichen Metastase in der Unterlappenspitze mehrere walnußgroße Metastasen sowie eine landkartenartige kleinfleckige Metastasierung im hilusnahen Unterlappenbereich und an der Basis des Oberlappens. Dabei zeigten die diffus verstreuten Herde deutlich ein infiltratives Wachstum, teils interstitiell,

teils auf dem Bronchialweg oder unter Benutzung der COHNSchen Stigmata nach Art einer krebsigen, etwas fibrinreichen Pneumonie (Abb. 3). Multiple kleinste infarktartige subpleurale Metastasen hatten über der linken Lunge zu einer fibrinös-hämorrhagischen Pleuritis mit  $500 \text{ cm}^3$  Exsudat geführt, während sich rechts  $100 \text{ cm}^3$  fanden.

Die von zahlreichen Geschwüren übersäte *Haut* zeigte auf dem Querschnitt (Abb. 4) unter einer dicken Schorfkruste eine fleckige, die Gefäße zylinderartig begleitende, stellenweise spindelig aufgetriebene Krebszellinfiltration des Coriums.

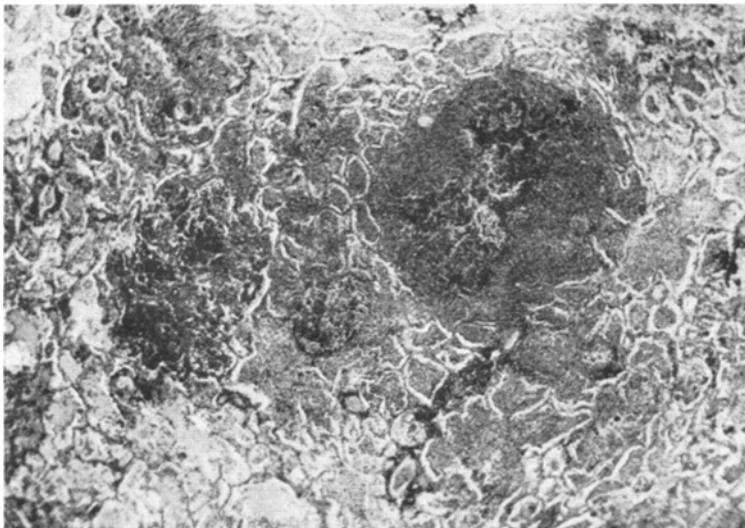


Abb. 3. Lunge: Multiple kleinfleckige Metastasen mit pneumonischer Infiltration der benachbarten Alveolen. HE. Vergr. 10mal.

Die infektiös geschwollene und gelockerte *Milz* war von anämischen Infarkten auf dem Boden multipler Geschwulstzellembolien übersät. Ebenso zeigten die *Nieren* multiple kleinere perivasculäre Metastasen der Mark-Rindenzone mit frischen anämischen Rindeninfarkten.

Die rechte *Nebenniere* enthielt eine größere, stark von Blutungen durchsetzte Metastase.

Im Bereich des unteren *Ileum*, des *Coecum* und des *Colon ascendens* fanden sich zahlreiche gereinigte schüsselförmige Geschwüre, die bei Fehlen eines besonderen Randwalles wie ausgestanzt wirkten. Im Ileum saßen sie in Anlehnung an den Mesenterialansatz sattelartig in der Darmwand und ähnelten so sehr den Ulcerationen bei der Periarteriitis nodosa. Statt einer knötchenartigen Sklerosierung der ernährenden Gefäße fanden sich jedoch nur flache linsenartige Verdickungen im angrenzenden Mesenterium, die auf dem Querschnitt nekrotisierte und thrombosierte Gefäße inmitten dichter zelliger Infiltrate erkennen ließen. Die Tiefe des Geschwürsgrundes war von Krebszellen dicht und diffus durchsetzt. Ein talergroßes Geschwür des *Colon sigmoideum* war perforiert und hatte zu einer abgedeckten fibrinös-eitrigen Peritonitis geführt.

Flache pseudomembranöse Ulcerationen fanden sich auch am *Kehlkopf* wie in der unteren *Speiseröhre*.

Der unter Dilatation beider Kammern stark getrübte und erschlaffte *Herzmuskel* fiel histologisch bei schwacher Vergrößerung durch ein deutliches Ödem, eine

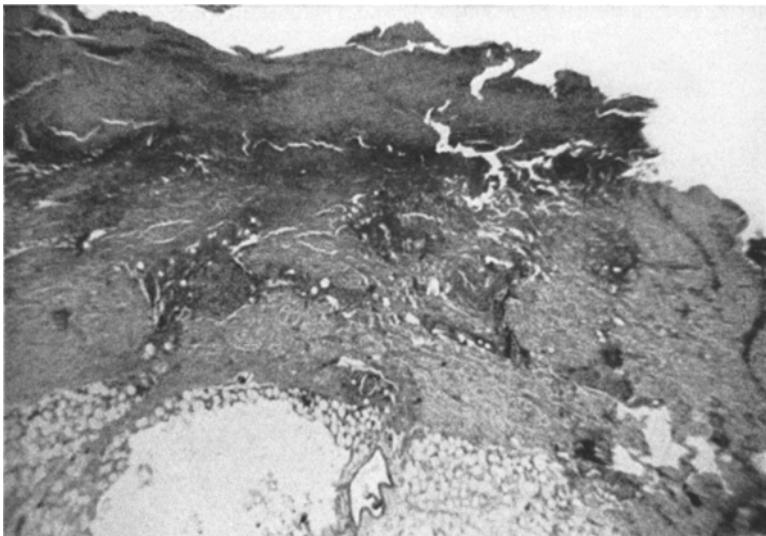


Abb. 4. Haut: Querschnitt durch ein mit einer dicken Schorfkruste bedecktes Krebsgeschwür. Perivasculäre Metastasen im Corium. HE. Vergr. 15mal.

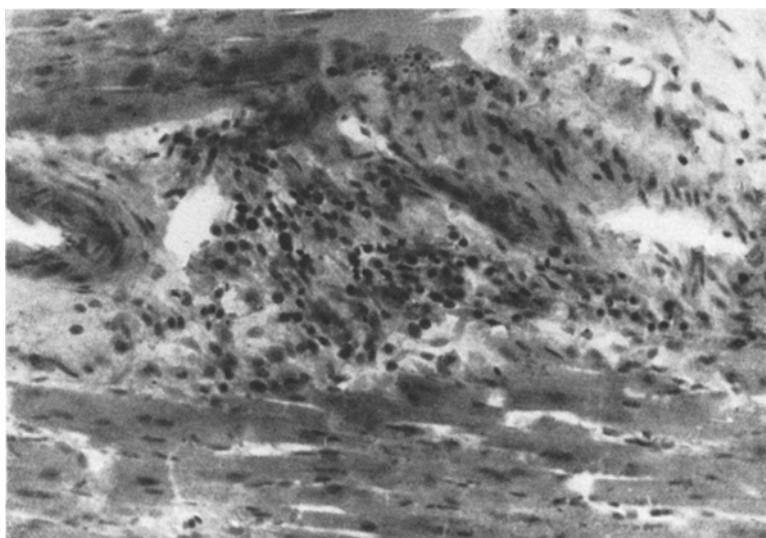


Abb. 5. Myocarditis carcinomatosa: Perivasculäre interstitielle Geschwulstzellinfiltrate mit lymphocytärer und histiocytärer Reaktion. HE. Vergr. 200mal.

starke Fragmentation sowie durch wechselnden interstitiellen Zellreichtum auf, der weniger bedingt war durch einzelne, diffus eingestreute Zellen als vielmehr durch

perivasculär gelegene unregelmäßige Haufen kernhaltiger Zellen (Abb. 5). Durch ihre Lage und eine Untermischung mit einzelnen Lymphocyten und eosinophilen Leukocyten wirkten sie den rheumatischen Granulomen nicht unähnlich, insbesondere da es stellenweise zu fibroblastischen und histiocytären Wucherungen gekommen war. Die deutliche Polymorphie dieser Zellen jedoch ließ sie als echte, hämatogen eingestreute metastasierende Tumorzellen erkennen, so daß die Bezeichnung als „*Myocarditis carcinomatosa*“ wohl berechtigt erscheint. Zu makroskopisch erkennbaren Metastasen war es dabei nicht gekommen. Eine beginnende sero-fibrinöse Perikarditis ergab 70 cm<sup>3</sup> Exsudat.

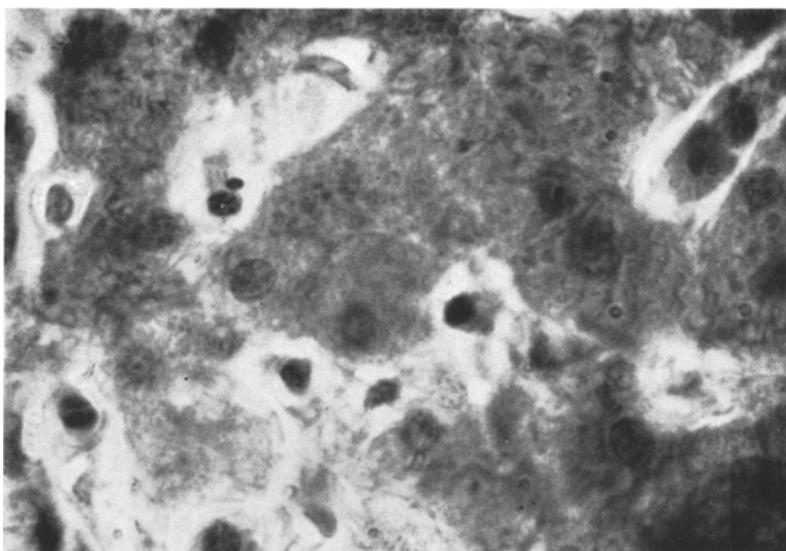


Abb. 6. Leber: Innerhalb der Läppchenkapillaren schwimmende kleine, wechselnd chromatinreiche, deutlich polymorphe Tumorzellen. HE. Vergr. 600mal.

Auch die deutlich getrübte und verfettete *Leber* fand sich makroskopisch frei von Metastasen. Die zentralen Läppchenkapillaren waren prall mit Blut gefüllt und stark erweitert, die Leberepithelien stellenweise vacuolig degeneriert; sie enthielten nur geringe Mengen bräunlichen Pigments. Auffallend war eine starke Verbreiterung der Düsseschen Räume mit Ausfüllung durch ein feines wolkiges Exsudat im Sinne der diffusen serösen Hepatitis. Die stark geschwollenen und leicht gewucherten Capillarendothelien hatten sich häufig aus dem Verbande gelöst, waren jedoch durchweg gut von anderen kleinen lymphocytären Zellen zu unterscheiden, die isoliert verstreut oder nur in Gruppen von 3 oder 4 Zellen innerhalb der Capillarlichtungen lagen und deren Kerne durch häufige Mitosen wie Amitosen und eine starke Polymorphie — trotz ihrer Kleinheit und ihres Chromatinreichtums — ausgezeichnet waren (Abb. 6). Auch hierbei dürfte es sich um im peripheren Blut schwimmende Tumorzellen handeln. Die GLISSONSchen Felder enthielten nur vereinzelt geringe lymphocytäre Infiltrate, ohne daß sich Tumorzellen interstitiell mit Sicherheit hätten nachweisen lassen.

Das geschwollene und ödematóse *Gehirn* wies in der Leptomeninx fleckförmige Blutungen auf.

Somit zeigten fast sämtliche Organe des Körpers Absiedlungen von Tumorzellen. Auffälligerweise waren die Lymphknoten weitgehend frei geblieben und selbst die iliacaen konnten nur geringe Infiltrationen aufweisen. Dagegen fanden sich im peripheren Blut sehr reichlich isolierte Krebszellen, wenigstens im Bereiche der an sich von makroskopisch erkennbaren Metastasen frei gebliebenen Leber. Die zahlreichen Mitosen und Amitosen sind Beweis dafür, daß sie sich im peripheren Blut auch vermehrt haben. Die Zahl der im Blut kreisenden Geschwulstzellen muß gewaltig gewesen sein.

Wie aber kommt es zu dieser Aussaat und wo erfolgt der Einbruch in das Gefäßsystem? Eine Verschleppung von Tumorzellen auf dem Kanalweg über den Ductus deferens ist bisher nicht beobachtet worden. Die Metastasierung des Seminoms erfolgt am häufigsten über den Lymphweg zu den iliacaen und paraaortalen Lymphknoten. Von hier aus kann der Übertritt in das Blut entweder durch infiltratives Wachstum gegen die untere Hohlvene oder über den Ductus thoracicus durch Einschwemmung in die obere Hohlvene erfolgen. Ersteres fällt für unseren Fall mit Sicherheit aus, letzteres ist bei der geringeren Infiltration der regionären Lymphknoten sicher von untergeordneter Bedeutung. Der Einbruch der Geschwulstzellen in die venöse Blutbahn muß demnach in unmittelbarer Nähe des Primärtumors erfolgt sein. Querschnitte durch den Samenstrang und das ihn umgebende Venengeflecht ergaben keine wesentlichen Veränderungen. Dagegen waren die Hoden und Nebenhoden selbst stark durchblutet und von Extravasaten fleckig durchsetzt. Hier kann eine Verschleppung von Geschwulstzellen sicher leicht über eine blutige Unterwühlung des Krebsgewebes aus schadhaften Gefäßen erfolgt sein — in gewisser Parallele zur Entstehung der Miliartuberkulose aus unterbluteten verkästen Lymphknoten (GÜTTNER). Bedeutungsvoller aber ist wohl die manchmal peritheliomartige Infiltration der Gefäße des hyperämischen Stromas durch Tumorzellen, wodurch es zu zahlreichen frischen und älteren, zum Teil rekanalisierten Thrombosen gekommen war, die gelegentlich auch kleine Krebszellkolonien enthielten, wie sie bereits OBERNDORFER und WALTHER beschrieben haben, und was RÖSSLER als echte Gefäßbarrosion und eine Stufe höchster Malignität bezeichnet. So ist eine anhaltende, gleichmäßige und doch genügend massive Überschwemmung des venösen Blutes durchaus erklärbar. Vom Hoden aus gelangen die Zellen über den Plexus pampiniformis, die V. spermatica et iliaca zur unteren Hohlvene.

Der für das Seminom charakteristische frühe Einbruch in das venöse Gefäßsystem hat zur Aufstellung der Trias: Hodentumor—retroperitoneale Lymphknotenmetastase — Lungenmetastase geführt. Vor dem arteriellen Kreislauf aber steht, wenn wie im vorliegenden Fall das

Foramen ovale geschlossen ist, die Lunge als ein dichtes Filter, das trotz der relativen Weite der Lungencapillaren für gewöhnliche Zellgrößen kaum durchlässig ist, so daß CEELEN und WINTER die Thrombendarteritis pulmonalis wie die Endocarditis parietalis carcinomatosa beschreiben konnten. Die kleinen abgerundeten und isolierten Seminomzellen scheinen jedoch zum direkten Übertritt vom arteriellen zum venösen Capillarsystem befähigt zu sein. Einzelnen kleineren Zellgruppen ist es möglich, unter Umgehung der Lungencapillaren über die arteriovenösen Kurzschlußanastomosen direkt in den großen Kreislauf zu gelangen (STELZNER), obgleich eine so massive Tumorzelleinschwemmung allein auf diesem Wege in Anbetracht der wenigen Anastomosen der Lunge nicht erklärbar ist. Eine retrograde Metastasierung von der unteren Hohlvene aus zur Leber oder Niere ist zwar möglich, aber sicher nicht allein gegeben. Die Hauptbedeutung bei der Dissemination aber kommt wohl dem üblichen Weg, einem direkten Einbruch von Lungenmetastasen in die kleinen Venen zu, worauf besonders RIBBERT, M. B. SCHMIDT und STERN hingewiesen haben.

Damit ist die Überschwemmung des gesamten Blutgefäßsystems mit Geschwulstzellen gegeben und zugleich auch die Möglichkeit einer ausgedehnten arteriellen Metastasierung im Sinne der „direkten“ „capillären“ Embolie (VIRCHOW, ZAHN) nach den Gesetzen der allgemein disponierenden Metastasenfaktoren (KATZ). Ein gewisser Organotropismus der wandernden Krebszellen ist dabei nicht auszuschließen, obwohl nach COMAN, EISENBERG und McCUTCHEON kein Gewebe oder Organ als schlechter Nährboden anzusehen ist. An der cellulären Genese der Metastasen aber ist wohl kaum zu zweifeln, und die von VIRCHOW, BOSTROEM und H. MÜLLER vertretene Anschauung einer Entstehung von Krebsmetastasen durch eine humorale Infektion darf wohl als sicher nicht richtig abgetan werden.

Zeigten die Geschwulstzellen in unserem Fall eine besondere Neigung zur Infarcierung gerade der periphersten arteriellen Bereiche, denen der Haut und des Darmes, so ist dies für das Seminom bisher nicht bekannt, obwohl Hautmetastasen bei den übrigen Carcinomen in 1% und beim malignen Hypernephrom sogar in 5% der Fälle beobachtet werden.

Als einziger berichtet W. RICHTER über multiple, mehr subcutan gelegene, nicht über erbsgroße Knötchen der Haut in gruppierter Anordnung, die er lymphogen entstanden erklärt.

Im allgemeinen aber bietet wohl die Haut keine günstigen Verhältnisse für die Ansiedlung von Krebszellen. OBERNDORFER sieht die multiplen Hautmetastasen als Zeichen drohenden fatalen Ausganges, als infaustes Omen einer generalisierten Carcinose an, wobei der Tod spätestens nach 1—6 Monaten erfolge.

Multiple hämatogene Darmmetastasen sind im wesentlichen nur beim Melanosarkom, Chorionepitheliom und Mammacarcinom beschrieben worden. Für das Seminom bringt hier GREILING einzig den Einbruch retroperitonealer Lymphknoten ins Duodenum.

Die generalisierte Carcinose des Blutes und der Organe bleibt nicht ohne allgemeine Rückwirkung auf den Organismus. Sehr rasch kommt es zur Beeinträchtigung des Stoffwechsels und des Kreislaufes und schließlich zu septischen Erscheinungen. Das klassische Bild der Sepsis steht klinisch bald so sehr im Vordergrund, daß es bei Unkenntnis der Vorgeschichte zunächst schwer wird, die generalisierte Carcinose als Ursache des Krankheitszustandes zu erkennen, worauf unter anderen bereits FUNK und CRAWFORD hingewiesen haben; so ist auch der oben beschriebene Fall lange Zeit als Sepsis oder Miliartuberkulose gedeutet worden.

Versteht man unter der „Sepsis“ mit HÖRING eine im wesentlichen klinisch geprägte Sammelbezeichnung für zahlreiche, ätiologisch wie klinisch sehr verschiedene bakterielle Krankheitserscheinungen mit gleichem pathogenetischem Grundvorgang in Gestalt einer von einem „Sepsisherd“ (SCHOTTMÜLLER) aus erfolgenden, fortduernden oder periodischen Bakterämie, so ergeben sich zur generalisierten Carcinose weitgehende Parallelen, die erweisen, daß *die totipotente maligne Zelle durchaus in der Lage ist, die gleichen klinischen und anatomischen Krankheitsgeschehen auszulösen wie die verschiedenen Mikroorganismen.*

Die experimentellen Untersuchungen MILLBERGERS, dem es gelang, bei Meerschweinchen durch subcutane Injektionen toter Antigene (Pferdeserum) eine typische cyclische beispielhafte Infektionskrankheit mit Temperaturerhöhung, Gewichtssturz und biologischer Leukocytenkurve zu erzielen, haben gezeigt, daß das Geschehen bei der Infektionskrankheit weitgehend als eine Reaktion des infizierten Organismus auf das durch den Erreger vertretene Antigen aufzufassen ist und daß Toxicität und Belebtheit des Erregers, denen man bisher eine grundlegende Rolle beimaß, nur modifizierende Bedeutung haben. Diese Reaktion tritt jedoch erst bei einem ganz bestimmten Menge-Zeitverhältnis des Antigenstromes ein.

Eine besondere Empfänglichkeitslage ist für die Sepsis nicht notwendig. Sie entwickelt sich gleichermaßen im anergischen wie im hyperergischen Organismus, wobei für die Entwicklung der Anergie offenbar einzig die Zufuhr einer ausreichenden Menge von Antigen notwendig ist. Diese wird bei der Carcinose anscheinend erst nach einer längeren, relativ stummen Vorbereitungsperiode erreicht. Steht bei der bakteriellen Sepsis dann die Schädigung der Gewebe durch Toxine und Endotoxine im Vordergrund, so spielt bei der Carcinose die generalisierte Geschwulst-

zellaussaat mit ihrer massiven Metastasierung und den entsprechenden Kreislaufstörungen die wesentliche Rolle. Dem geht die Schädigung des Organismus durch den Gewebszerfall von Beginn an parallel. Ein solcher Gewebszerfall wird bei einer solitären Geschwulst mit relativ kleiner Gesamtoberfläche und einer lokalisierten Hyperämie, selbst wenn er größere Ausmaße annimmt, von relativ untergeordnetem Einfluß auf das periphere Blut bleiben. Bei der massiv metastasierenden generalisierten Carcinose jedoch überschwemmen die Zerfallsprodukte des Geschwulst- wie Körpergewebes das Blut auf Grund der ausgedehnten Kreislaufstörungen und vielfachen Gefäßbarrosionen in wesentlich höherem Maße. Sie sind durchaus in der Lage, im fortgeschrittenen Stadium hierdurch eine Temperaturerhöhung hervorzurufen. Daneben aber mag für die Entstehung des Fiebers von wesentlicher Bedeutung auch der Geschwulstzellzerfall innerhalb der peripheren Gefäßbahn selber sein. Durch eine bakterielle Mischinfektion allein ist das Fieber sicherlich nicht erklärbare; in unserem Fall konnten kulturell weder aus dem Blut noch aus dem Hautabstrich (Bläscheninhalt) Erreger nachgewiesen werden, wie dies auch TRÉMOLIÈRES, TARDIEU, CASTEAUD, NORMAND u. a. nicht gelungen war. Der bakteriellen Sekundärinfektion kann daher höchstens eine untergeordnete zweite und im wesentlichen lokalisierte Bedeutung zuerkannt werden. Der akute Fieberausbruch, die Leberschwellung, Myalgien und Adynamie sind bei der generalisierten Carcinose wie bei der bakteriellen Sepsis gleichermaßen vorhanden. Daß bei der Carcinose die von den bakteriellen Infektionen her gewohnten serologischen und immunbiologischen Reaktionen ausbleiben, ist nicht so sehr verwunderlich, wenn man bedenkt, daß die Kraft der bösartigen Geschwulstzelle eben in der Widerstandslosigkeit des Organismus wie der Gewebe begründet liegt.

Es mag daher berechtigt erscheinen, die mit einer generalisierten hämatogenen Metastasierung, einer fortgeschrittenen Kachexie und mit septischen Temperaturen einhergehende massive Carcinose des Blutes in Erweiterung des von ROKITANSKY, DEMME und ERICHSEN aufgestellten Begriffes der „Carcinosis acuta miliaris“ oder des „Syndrome metastatique aigu“ (HUGUENIN) und in Analogie zum bakteriellen Infektionsgeschehen als „metastasierende Krebszellensepticämie“ oder einfacher als „Krebszellensepsis“ oder allgemeiner als „Cytosepsis“ zu bezeichnen. Anscheinend erreichen großzellige differenziertere Carcinome diesen letzten Malignitätsgrad nicht, sondern im wesentlichen nur das Mammacarcinom, das Seminom, Nebennierenrindencarcinom, Chorionepliom und Melanosarkom. Von einer eigenen „Sarkomzellensepsis“ zu reden, dürfte sich angesichts der geringen Neigung der Sarkome zur hämatogenen Generalisation und Haftung erübrigen.

*Zusammenfassung.*

Die ausgedehnte hämatogene Generalisation eines Seminoms mit multiplen Metastasen in Lungen, Haut, Darm, Nieren, Milz und Nebenniere gibt Veranlassung, die im Verein mit einer generalisierten Metastasierung, einer fortgeschrittenen Kachexie und septischen Temperaturen einhergehende massive Überschwemmung des Blutes mit Krebszellen als ein besonderes Krankheitsstadium auf der Stufe höchster Malignität zu betrachten.

Die totipotente maligne und sich in der Peripherie vermehrende Zelle ist durchaus in der Lage, die gleichen klinischen und anatomischen Krankheitsgeschehen auszulösen, wie es die verschiedenen Mikroorganismen bei der Sepsis vermögen. Dementsprechend wird in Analogie zum bakteriellen Infektionsgeschehen von einer „Krebszellensepsis“ oder „Cytosepsis“ gesprochen.

*Literatur.*

- BAUER, K. H.: Das Krebsproblem. Berlin 1949. — BIERICH, R.: Z. Krebsforschg **56**, 339 (1949). — BORST, M.: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924. — BOSTROEM: Der Krebs des Menschen. Leipzig 1928. — CEELEN, W.: Med. Klin. **1920**, 95. — HENKE-LUBARSCH' Handbuch, Bd. III/3. — CHEVASSU: Tumeurs du Testicule. Paris 1906. — COMAN, D. R., R. B. EISENBERG and McCUTCHEON: Canc. Res. **9**, 649 (1949). — DEMMEL, H.: Schweiz. Mschr. prakt. Med. **3**, 161 (1858). — DOMAGK, G.: Z. Krebsforschg **56**, 247 (1949). — ERICHSEN, J.: Virchows Arch. **21**, 465 (1861). — EWING, J.: Neoplastic Diseases. Philadelphia 1940. — FUNK, E. H., and B. L. CRAWFORD: N. Y. med. J. Juli 1923. — GARCIN, R., et R. HUGUENIN: Rev. neur. (Fr.) **64**, 55 (1935). — GERLACH, F.: Krebs und obligater Pilzparasitismus. Wien 1948. — Krebsarzt **4**, 171 (1949). — GREILING: Diss. Marburg 1927. — GÜTTNER, H. G.: Beitr. path. Anat. **109**, 521 (1947). — HAAGENSEN, L. D.: Amer. J. Canc. **19**, 285 (1933). — HÖRING, F. O.: Klinische Infektionslehre. Berlin 1949. — HUGUENIN, R.: Cancer (Belg.) **12**, 213 (1935). — JONESCU, P.: Z. Krebsforschg **33**, 264 (1931). — KATZ, K.: Z. Krebsforschg **57**, 288 (1951). — MILLBERGER, H.: Zbl. Bakter. I **153**, 34; **154**, 167 (1949); **156**, 3 (1950). — MÜLLER, H.: Beitr. path. Anat. **96**, 477 (1935/36). — OBERNDORFER, S.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch, Bd. VI/3. 1931. — Schweiz. med. Wschr. **1935**, 204. — RIBBERT: Geschwulstlehre. Bonn 1917. — RICHTER, W.: Dermat. Wschr. **111**, 999 (1940). — ROCH, M. M. et BICKEL: Bull. Soc. Méd. Hôp. Par. **1923**, 806. — RÖSSLE, R.: Stufen der Malignität. Berlin 1950. — SCHMIDT, M. B.: Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. **2**, 11 (1897). — SCHULZ, R.: Diss. Berlin 1951. — STEIN, A.: Virchows Arch. **241**, 219 (1923). — STELZNER, F.: Chirurg **19**, 203 (1948). — SUTTON and SUTTON: Diseases of the Skin. St. Louis 1939. — TRÉMOLIÈRES, F., A. TARDIEU, A. CASTEAUD et E. NORMAND: Bull. Soc. Méd. Hôp. Par. **1930**, 710. — Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste. Berlin 1863. — WALTHER, H. E.: Z. Krebsforschg **46**, 303 (1937); **48**, 468 (1939). — Krebsmetastasen. Basel 1948. — WINTEE: Virchows Arch. **282**, 99 (1931). — ZAHN, W.: Virchows Arch. **117**, 1 (1899).