

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. E. UEHLINGER)

## Geschwulstzellen im Leichenblut\*

Von

J. LUDWIG

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Mai 1961)

Über das Vorkommen von Tumorzellen (Tz.) im Cubitalvenenblut oder im Blut einer die Geschwulst drainierenden Vene liegen Untersuchungen in großer Zahl vor, die sich fast alle auf die Zählung von Tz. und Tz.-Verbände beschränken und Beziehungen zur Größe, zum Sitz oder zur histologischen Struktur des Primärtumors sowie zu exogenen Faktoren wie Traumatisierung oder cytostatische Behandlung herzustellen suchen (Lit. bei HAMPERL, LUDWIG). Nachdem aber beim Menschen wie auch im Tierversuch nachgewiesen werden konnte, daß aus einem Tz.-Embolus oder einer einzelnen Tz. nur in ganz seltenen Fällen eine Metastase entsteht, muß mit neuen Methoden versucht werden, die prospektive Potenz der im Blut schwimmenden Tz.-Verbände und Tz. zu bestimmen, um Aufschluß über die Bedeutung der nicht zu Metastasen auswachsenden Tz. zu erhalten. Die klinische Manifestation einer Metastase ist das mögliche Ende eines Prozesses, an dem die Masse der zugrunde gehenden Tz. und Tz.-Verbände hämodynamisch und chemisch bzw. immunpathologisch beteiligt sein kann. Die Untersuchung der bei der Obduktion Geschwulstkranker entnommenen *Cruor- und Speckhautgerinnsel* hat sich uns für die Beurteilung der in die Blutbahn gelangten Tz. als besonders geeignet erwiesen. PECKHOLZ und BÖHM haben mit der gleichen Methodik ähnliche Ergebnisse erzielt.

### Methodik

45 Sektionen wurden ausgewertet. Meist handelte es sich um weit fortgeschrittene Geschwulstzustände mit ausgedehnter hämatogener und/oder lymphogener Metastasierung. Einige Patienten zeigten jedoch weder makroskopisch noch mikroskopisch in den regionären Lymphknoten oder den nachgeordneten „Filterorganen“ Tumorgewebe. Die Cruor- und Speckhautgerinnsel wurden meist den Herzvorhöfen, seltener den Herzkammern entnommen und in Würfeln mit etwa  $1/2$  cm Kantenlänge in Formalin fixiert. Als noch zweckmäßiger — vor allem bei der Verarbeitung dieses schwer fixierbaren Materials im Mikrotom — erwies sich die Fixation in Formol-Sublimat oder Hellyscher Lösung. Die Ausbeute ist am größten, wenn besonders die Grenzbezirke zwischen Cruor- und Speckhautgerinnsele untersucht werden. Aus verschiedenen, willkürlich gewählten Stellen stellten wir dann meist etwa 20 Schnitte her, die mit Hämatoxylin und in einigen Fällen zum FibrinNachweis nach WEIGERT oder zur Bindegewebsdarstellung nach MASSON-GOLDNER gefärbt wurden. Einzelzellen wurden in diesen Präparaten nicht bewertet. Die Diagnose kann häufig durch Vergleich mit Schnitten des Primärtumors oder seiner Metastasen gesichert werden. Bei einigen zusätzlichen Krebssektionen wie auch bei Fällen, die aus der oben erwähnten Serie stammten, wurden meist aus dem rechten Vorhof je 5 ml flüssiges Blut entnommen. Diese Blutproben wurden dann nach HERBEUVAL konserviert, hämolysiert und auf Tz. in den Ausstrichen der kernhaltigen

\* „Arbeiten zur Metastasenforschung aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich“, Nr. 1. Unterstützt durch die Ciba AG, Basel.

Tabelle 1. Zusammenstellung der Fälle mit Tz. in Cruor- und Speckhautgerinneln

Name, Vorname, Alter, Geschlecht	Sektionsnummer	Primärtumor (operiert)	Histo- logische Befunde	Leber- und andere Metastasen im Bauchraum	Tz. in rechts- seitigen Herzhöhlen	Lungen- metastasen	Tz. in links- seitigen Herzhöhlen	Bemerkungen. Zellzahlen beziehen sich auf die Schnittebene
E. E. 64 Jahre ♂	116/60	(Magen)	Ca. solid. scirrh.	Peritoneal- carci- nose	+	0	0	Verband aus etwa 50 Zellen. Nekro- biotische Verände- rungen. Postmor- tale Abblässung
S. E. 74 Jahre ♂	1081/60	Lunge	Nichtver- hornendes Pflasterzell- carcinom	+	+	+	0	2 Verbände (6 und etwa 50 Zellen); einer mit Granulo- cyteninfiltration, s. Abb. 1
G. A. 69 Jahre ♂	1107/60	Harn- blase	Nichtver- hornendes Pflasterzell- carcinom	0	+	+	0	Verband aus meh- reren 100 Zellen, mehrere kleine Ver- bände zwischen 30 und 40 Zellen
Z. M. 48 Jahre ♀	1655/60	Uterus	Nichtver- hornendes Pflasterzell- carcinom	+	+	+	+	5 Verbände (10 bis 80 Zellen) rechts, 2 Verbände (15 und 80 Zellen) links. Teilweise fort- geschritten Nekro- biosen (s. Abb. 2)
R. O. 67 Jahre ♂	1724/60	Lunge	Nichtver- hornendes Pflasterzell- carcinom	Peritoneal- carci- nose	+	+	+	1 Verband von etwa 30 Zellen (rechts), 1 Verband von 8 Zellen links
G. M. 66 Jahre ♀	2246/60	(Mam- ma)	Ca. solid. simplex pt. scirrh.	0	0	+	+	Verband aus 9 Zel- len. Insgesamt et- was abgeblättert, nekrobiotische Veränderungen
M. E. 63 Jahre ♂	2391/60	Lunge	Nichtver- hornendes Pflasterzell- carcinom	fragliche +	Tz. 0	+	+	Sehr großer Ver- band (4 × 1 mm) s. Abb. 3 und Text. Vitale Partien. Nekrobiosen. Fi- brinbeimengungen
Z. R. 50 Jahre ♂	142/61	Lunge	Kleinzelliges Bronchial- carcinom	+	+	+	+	3 Verbände (etwa 20, 45 und 60 Zel- len). Typische hafer- kornartige Kerne. Nekrobiotische Veränderungen
B. M. 62 Jahre ♀	178/61	Uterus	Nichtver- hornendes Pflasterzell- carcinom	+	+	+	0	2 Verbände (der größere etwa 30 Zellen)
W. E. 68 Jahre ♀	525/61	Magen	Ca. adenoma- tosum pt. si- gillocell. pt. solid. simplex pt. scirrh.	+	+	0	+	Mehrere kleinste, vielfach dissozierte Zellgruppen. Teil- weise mit aufgetrie- benem, vacuoligem Cytoplasma (Schleim ?)

Elemente untersucht. Im Gegensatz zu den Präparaten, die mit der „Leukokonzentration“ HERBEUVALS aus Frischblutproben hergestellt werden konnten, störten im Leichenblut die teilweise sehr reichlich vorhandenen Blutgerinnsel, die wegen ihrer Verformbarkeit auch enge Siebproben leicht passierten, sowie die offenbar unmittelbar nach dem Tode abgelösten Endothelzellen und Endothelzellverbände. Diese und andere Zellelemente können postmortal eingetretene Veränderungen der Kern- und Cytoplasmastrukturen zeigen, die eine Diagnose und Unterscheidung von Tz. fast unmöglich machen. Flüssiges Leichenblut ist in ähnlicher Weise von QUENSEL (zit. nach PECKHOLZ und BÖHM) untersucht worden.

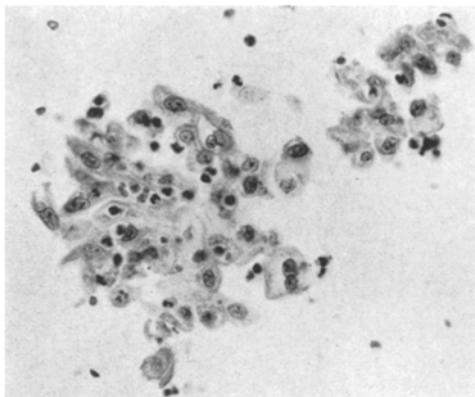


Abb. 1

Abb. 1. SN 1081/61, Tz.-Verband (rechter Vorhof). Nichtverhorndes Pflasterzellcarcinom der Lunge. Starke Leukozyteninfiltration. Vergr. 250:1

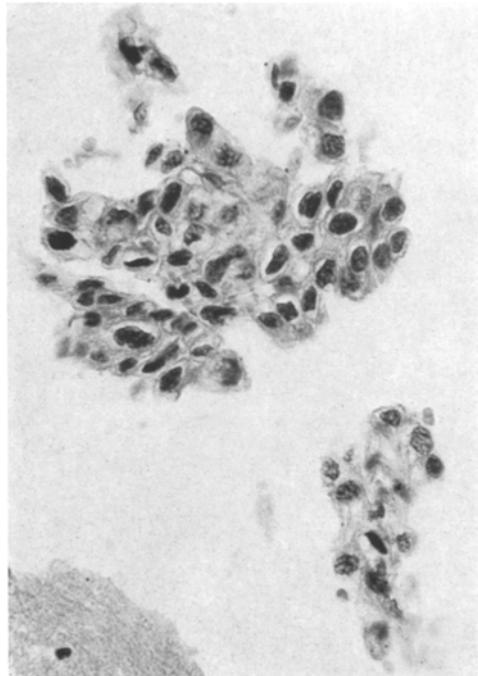


Abb. 2

### Ergebnisse

In 10 von 45 Fällen wurden in einem oder mehreren Schnitten Tz.-Verbände nachgewiesen. Fünfmal wurden Tz.-Verbände in Cruor- und Speckhautgerinnseln beider Herzhöhlen nachgewiesen, zweimal nur in den rechtsseitigen und dreimal nur in den linksseitigen Herzhöhlen. In vier weiteren Fällen fanden sich atypische Zellverbände, die nicht sicher beurteilt werden konnten.

Die positiven Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die restlichen 31 negativen Fälle teilen sich auf in 8 (3) Mammacarcinome, 5 Bronchialcarcinome, 4 (2) Magencarcinome, 3 Pankreascarcinome, 2 (2) Rectumcarcinome und je ein Coecum-, Uterus-, Gallenblasen-, Hoden- (1), Oesophagus- (1), Harnblasen- (1), Ovarial- und ein Nierencarcinom sowie ein Carcinom der Papilla Vateri (in Klammern = Zahl der Fälle, bei denen der Primärtumor reseziert worden war). Unter den negativen Fällen befinden sich einige ohne Metastasen, jedoch auch solche mit ausgedehnter hämatogener und lymphogener Metastasierung.

In der Mehrzahl der Fälle liegen die Tz.-Verbände im Bereich der Speckhautgerinnsel, unmittelbar an der Grenzlinie zu den Erythrozytenmassen des Cruors. Dieser so häufig zu erhebende Befund erklärt sich aus dem höheren spezifischen Gewicht der Erythrozyten,

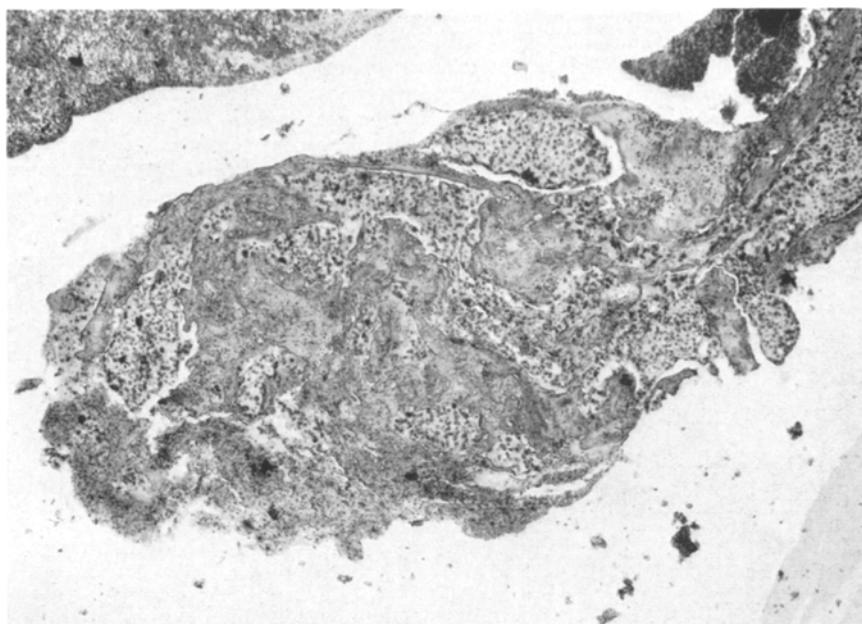


Abb. 3. SN 2391/60, sehr großer Tz.-Verband aus dem linken Vorhof mit Fibrineinschlüssen und -auflagerungen. Einzelne nekrotische Partien. Nichtverhorrendes Pflasterzellcarcinom eines Bronchus.  
Vergr. 48:1



Abb. 4

Abb. 4. SN 142/61, Tz.-Verband (rechter Vorhof). Kleinzeliges Bronchialcarcinom.  
Vergr. 720:1

Abb. 5. SN 178/61, Tz.-Verband (rechter Vorhof). Nichtverhorrendes Pflasterzellcarcinom des Collum uteri. Teilweise nekrobiotische Umwandlung der Tz. Vergr. 1500:1

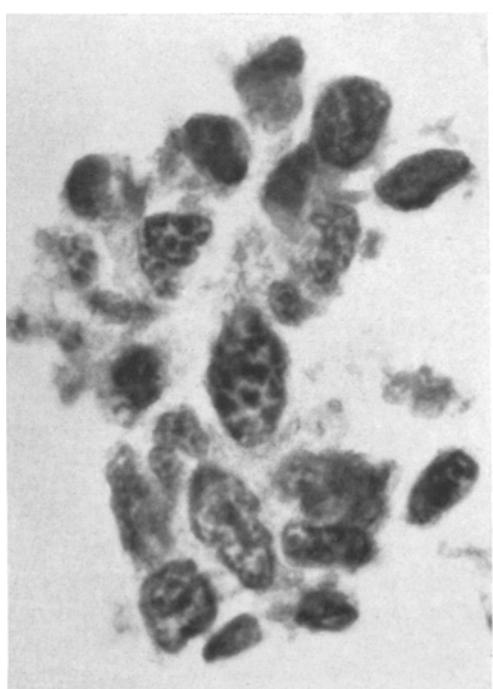


Abb. 5

hinter denen die Tz.-Verbände bei dem postmortal einsetzenden Senkungsprozeß zurückbleiben. Diese Eigenschaft der Tz. wird auch bei verschiedenen Anreicherungsmethoden für

Tz. im Blut der Lebenden ausgenutzt. Häufig liegen die Tz.-Verbände auch frei an der Oberfläche des Gerinnsel, am seltensten finden sie sich innerhalb des Cruors. In meinem Untersuchungsgut schwankt die Zahl der in der Schnittebene liegenden und zu einem Verband zusammengeschlossenen Tz. zwischen weniger als 10 und weit über 1000 (s. Tabelle). Der größte Verband war 4 mm lang und etwa 1 mm breit. Lediglich in diesem einen Fall (SN 2391/60) war der Tz.-Embolus von ausgedehnten Fibrinmassen umgeben und durchsetzt, so daß die Tz.-Verbände teils als Mantel um die zentral gelegenen Fibrinmassen, teils als Inseln

Tabelle 2. Zusammenstellung der Fälle mit Tumorzellen im flüssigen Leichenblut

Name, Vorname, Alter, Ge- schlecht	Sektions- nummer	Sitz des Primärtumors	Histologische Struktur	Leber- metastasen	Bemerkungen
S. W. 37 Jahre ♂	1802/60	Hoden	Verkrebstes embryonales Teratom	+	Kleiner Zellverband
H. A. 68 Jahre ♂	26/61	Schilddrüse	Polymorphzelliges Sarkom	+	s. Abb. 6
B. M. 62 Jahre ♀	178/61	Collum uteri	Nichtverhornehendes Pflasterzellecarcinom	+	

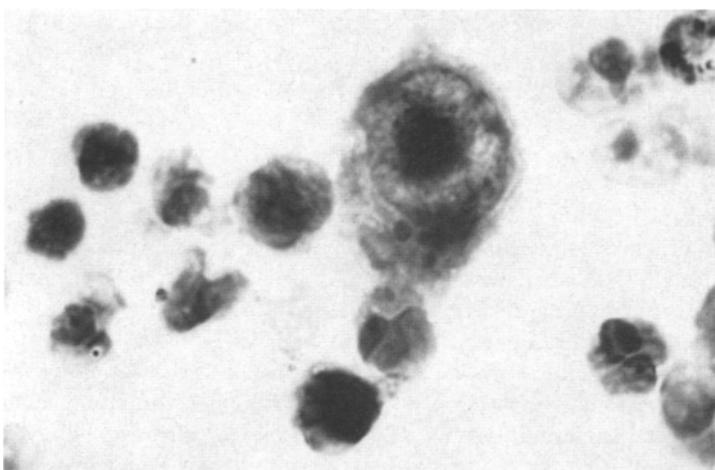


Abb. 6. SN 26/61, Sarkomzelle aus dem rechten Vorhof. Nach HERBEUVAL isoliert. Polymorphzelliges Sarkom der Schilddrüse mit ausgedehnten Gefäßeinbrüchen. Vergr. 1600:1

in diesen zu erkennen waren (Abb. 3). Eine Bestrahlung des Primärtumors war nicht vorausgegangen. Die übrigen Verbände sind in einzelnen Fällen deutlich dissoziiert und bilden dann verzweigte Ausläufer oder sind von einzeln liegenden, kleineren Zellgruppen umgeben, oder man erkennt scharf abgegrenzte Verbände, die außer in dem oben beschriebenen Fall reaktionslos im Blut zu liegen scheinen. Mitosen, Pyknosen und Karyolysis sind häufig zu beobachten. Das Nebeneinander offenbar unveränderter Geschwulstzellen und verschiedener Degenerationsformen (s. auch SAPHIR) zeigt, daß es sich dabei um das Ergebnis vitaler Vorgänge handeln muß, treffen doch postmortale Veränderungen den Verband ziemlich gleichmäßig. Solche postmortalen Effekte sind in einigen Präparaten an der weitgehenden Ablassung des ganzen Verbandes mit Schwund der Zellgrenzen und Verdämmerung der Kerne zu erkennen. Handelt es sich aber um nekrotische Prozesse, die noch im lebenden Organismus abgelaufen sind, findet man die Acidophilie des Cytoplasmas, den Schwund der Zellgrenzen, „Schummerung“ des Cytoplasmas und die verschiedensten Untergangsformen des Zellkernes

inmitten oder neben Partien, die sich von den Wachstumszonen der Primärgeschwulst vielfach nur durch den Mangel an Geschwulststroma unterscheiden. Ein sicheres Kriterium vitaler Reaktionen bedeutet auch die in einigen Präparaten beobachtete Infiltration der Tz.-Verbände mit Granulocyten, die vielfach innerhalb der Tz. zu liegen scheinen. Größe und Zahl der Nucleoli, Chromatinstruktur des Kernes, Mitosen, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Polymorphie und andere Kriterien maligner Zellen entsprechen den im jeweiligen Primärtumor oder seinen Metastasen auffindbaren Bildern weitgehend. Andererseits ist eine histologische Diagnose meist nicht zu stellen, da die Verbände ja rein zellig sind und über ihre potentielle Wachstumsform nichts auszusagen ist. Besonders charakteristische Zellformen z. B. eines malignen Melanoms oder eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms (Abb. 4) bilden die Ausnahme. Adenocarcinome werden nur als solide Zellhaufen abgeschwemmt (SAPHIR), deren Herkunft nur bei intracellulärer Schleimbildung vermutet werden kann. In den 20 nach der Methode von HERBEUVAL verarbeiteten Blutproben haben wir nur dreimal einigermaßen sicher diagnostizierbare Tz. (Abb. 6) nachweisen können, dagegen eine große Zahl atypischer, auf Malignität verdächtiger Zellen (s. Tabelle 2). Abstriche von Tumorgewebe erleichterten die Diagnose nicht, weil die mechanische Alteration der Tz. und die Veränderungen der färberischen Eigenschaften des Leichenblutes bei der Leukokonzentration nach HERBEUVAL einen Vergleich fast unmöglich machen. Die hohe Zahl der als atypisch klassifizierten Zellen beruht auch auf der schwierigen Unterscheidung sekundär veränderter, postmortale abgeschilferten Endothelien (JONESCU).

Bei drei Fällen mit einem Bronchialcarcinom (SN 1662/60, 2391/60 und 142/61), zwei Fällen mit einem Mammacarcinom (SN 2246/60 und 198/61) sowie bei einem Carcinoma colli uteri fanden sich atypische, auf Malignität verdächtige Zellen.

### Diskussion

Die Frage nach der Vitalität der Tz.-Verbände und Tz. und ihrer Fähigkeit, die Gefäßwand zu durchbrechen und schließlich eine Metastase zu bilden, kann nur im negativen Sinne mit einiger Sicherheit beantwortet werden. Die schon mit Leukocyten infiltrierten, vielfach weitgehend dissoziierten Verbände mit allen Zeichen nekrobiotischer Veränderungen werden sicher den natürlichen Abwehrreaktionen erliegen. Andererseits werden häufig (SAPHIR) auch in offenbar atrophischen Tz.-Embolien Mitosen gefunden. Vielfach werden solche Verbände z. B. im Verlaufe ausgedehnter bestrahlungs- oder ernährungsbedingter Nekrosen schon weitgehend devitalisiert in den Kreislauf gelangen. Färberische Bestimmungen des Nucleinsäuregehaltes könnten in dieser Hinsicht die Beurteilung der Tz. und Tz.-Verbände erleichtern. Nach Überwindung der großen methodischen Schwierigkeiten bei der Isolierung der Tz. und Tz.-Verbände wird mit Hilfe der Phasenkontrast- und Fluoreszenzmikroskopie eine wesentlich genauere Aussage über den Vitalitätsgrad des in der Blutbahn schwimmenden Geschwulstmaterials gemacht werden können.

Die Häufigkeit, mit der wir Tz.-Verbände in den Herzhöhlen gefunden haben, ist ein Beweis gegen die Überwertung mechanischer Faktoren bei der Ablösung des Geschwulstmaterials, denn die hier vorgefundenen Tz.-Verbände werden sich vorwiegend in der Agone abgelöst haben, in einer Zeit also, in der der Kranke kaum noch bewegt wird.

Aus Untersuchungen an homoio- und autoplastischen Gewebsstückchen (GUILLYERY), die in die A. pulmonalis von Hunden und Katzen eingebracht worden waren, kann man schließen, daß ein zelliger Embolus, dessen Durchmesser unter  $60 \mu$  liegt, ausschließlich aus lebendem Gewebe besteht. Tumorgewebe wird in dieser Hinsicht eher noch anspruchsloser sein. Das Schicksal der in die Lunge gespülten Tz.-Verbände hat M. B. SCHMIDT ausführlich beschrieben. Die An-

nahme, daß die Krebszellen ihre thrombotische Hülle meist mitbringen, wird durch die Befunde von PECKHOLZ und BÖHM, die eigenen Untersuchungen und Beobachtungen mit dem Brown-Pearce-Epitheliom am Kaninchenohr (IDE, HARVEY und WARREN) nicht bestätigt.

Ob kleine oder kleinste (COMAN) oder große Zellverbände (WILLIS; WATANABE) leichter Metastasen zu bilden vermögen, bleibt nach wie vor ungewiß.

Nicht nur die Lunge (ZEIDMAN und BUSS), sondern auch Leber und Niere (ZEIDMAN, GAMBLE und CLOVIS; SCHMÄHL und RIESEBERG) können von Tz. passiert werden. Sogar kleinere Tz.-Verbände scheinen in der Lage zu sein, das Capillarbett eines Organs zu überwinden. Die Abgabe vasodilatierender Substanzen bei diesem Vorgang ist nicht erwiesen (ZEIDMAN und BUSS). In der Gewebekultur ließ sich die amöboide Beweglichkeit einzelner Tz. und kleiner Verbände direkt beobachten (COMAN). Die Endothelschädigung in der Umgebung der embolisierten Tz.-Verbände oder Tz. schließlich ist die Voraussetzung für ein extravasculäres Geschwulstwachstum und die Metastasenbildung, wobei vermutlich die Endothelschädigung unter dem Thrombus (WOOD) wie auch stromab gelegene Bezirke zum Austritt benutzt werden können. CLARK (zit. nach IDE et al.) hat nämlich gezeigt, daß Capillaren, in denen längere Zeit kein Blut fließt, einen Aufbruch und Retraktion des Endothels zeigen können. Auch in BASERGAS und SAFFIOTTIS Experimenten wuchsen die Tz. erst einige Zeit im Lumen, ehe sie die Gefäßwand durchbrachen. Alle diese Fähigkeiten maligner Zellen erhöhen aber die Gesamtzahl der schließlich entstehenden Metastasen sicher nicht wesentlich. Trotzdem hat die Masse der zum Untergang verurteilten Zellverbände einige Funktionen in der Auseinandersetzung zwischen Tumor und Wirt, die aber noch nicht näher präzisiert werden können.

1. Multiple rezidivierende Geschwulstembolien können nach dem von CAIN beschriebenen Mechanismus über eine pulmonale Hypertonie zur Eröffnung arteriovenöser Anastomosen führen, die dann von Tz. oder Tz.-Verbänden unter Umgehung des Capillarbettes passiert werden. Die Lungen, die allgemein als schlechter Wachstumsboden für Geschwulstgewebe gelten (DRUCKREY et al.), erweisen sich dann als sehr undichtes Filter, das eine weitere Geschwulstausbreitung oft nur eine Zeitlang hintanhalten kann.

2. Hämorrhagische oder anämische Infarkte im kleinen bzw. im großen Kreislauf werden gelegentlich beobachtet, sind aber für das Schicksal des Kranken selten bedeutsam.

3. Ein Cor pulmonale nach multiplen Embolien von Tz.-Verbänden wurde kürzlich von DURHAM et al. beschrieben. Danach ist ein sonst nicht weiter erklärabes Cor pulmonale, das nach operativer Behandlung einer bösartigen Geschwulst auftritt, unter Umständen eine Indikation zum Beginn einer cytostatischen Behandlung.

Neben diesen mechanisch-hämodynamischen Folgen der Tz.-Embolien spielen die in ihrer Bedeutung allerdings umstritteneren chemischen bzw. immunpathologischen Wirkungen eine vielleicht noch wichtigere Rolle.

So ist für BIENENGRÄBER die Metastasenbildung Ausdruck einer Geschwulstallergose mit der Allergenquelle im Primärtumor. Die Geschwulst führt zunächst zu einer aktiv erworbenen Autoimmunisierung, der klinisch die prämetastatische

Phase der Geschwulstkrankheit entspricht. Am Zusammenbruch dieses Immunitätszustandes und dem Übergang in die deletäre metastatische Phase könnten die immer neu in den Kreislauf einströmenden Tz. und die aus ihnen frei werdenden Autolysate wesentlich beteiligt sein.

Für die Verhältnisse beim Menschen läßt sich einstweilen nur vermuten, daß die Entwicklung von Metastasen mindestens ebenso von den Reaktionen des Makroorganismus wie von Menge und Eigenschaften der Tz. und Tz.-Verbände abhängt. Hier besteht eine weitgehende Parallele zum Schicksal einer bakteriellen Infektion (HAMPERL).

Beim Tier kann die Metastasenhäufigkeit durch Tumorautolysate gesteigert werden (Wood et al.), wobei angenommen wird, daß diese und andere metastasierungsfördernde Maßnahmen als Stress über eine Reizung der Nebennierenrinde wirksam werden. Die Reaktionskette: Tumorautolysat (parenteraler Eiweißzerfall) — Stress — Cortisonausschüttung — Hemmung immunbiologischer Abwehrreaktionen — Metastasenbildung — könnte die Beteiligung zugrunde gehender Tz. an der Metastasenbildung erklären.

Zuletzt sei auf die sog. metacarcinomatösen Syndrome (Neuromyopathien, Fernthrombosen, Hypercalcämien usw.) hingewiesen, die alle an die Existenz eines oft kleinen Primärtumors, z. B. eines Bronchialcarcinoms, gebunden sind, ohne sich anatomisch auf eine Beziehung zwischen Geschwulst und erkranktem Organ oder Organsystem zurückführen zu lassen (UEHLINGER u. a.). Inwieweit auch hier z. B. toxische Abbauprodukte der zugrunde gehenden Tz. und Tz.-Verbände eine Rolle spielen, ist bis heute nicht geklärt.

### Zusammenfassung

In 10 von 45 Fällen wurden in Cruor- oder Speckhautgerinnseln der rechten und/oder linken Herzhöhlen Tz.-Verbände nachgewiesen. Fünfmal wurden als atypisch klassifizierte Verbände beobachtet. In 3 von 20 nach der Methode der „Leukokonzentration“ von HERBEUVAL verarbeiteten Blutproben fanden sich sichere Tumorzellen, in 4 weiteren Fällen atypische Zellen oder Zellverbände. Die prospektive Bedeutung dieser Tz.-Verbände wird besprochen.

Die histologische Aufarbeitung der aus den Herzhöhlen bei der Obduktion von Kranken mit fortgeschrittenen Geschwulstleiden entnommenen Blutgerinnsel hat sich als ergiebige Methode zur morphologischen Untersuchung von Geschwulstpartikeln im Blutkreislauf erwiesen.

### Summary

Tumor cell packets were demonstrated in 10 out of 45 cases from cruder or chickenfat thrombi obtained from the right and/or left heart chambers. Packets classified as atypical were observed 5 times. Using the leucoconcentration method of HERBEUVAL, tumor cells were demonstrated with certainty in 3 out of 20 cases, and in 4 further cases, atypical cells or cell packets were found. The potential significance of these findings are discussed.

Histological examination of clotted blood taken from the heart chambers at autopsy from patients dying with advanced cancer has proved to be a method rich in results for the morphological examination of tumor particles in the circulatory system.

## Literatur

- BASERGA, R., and U. SAFFIOTTI: Experimental studies on histogenesis of bloodborne metastases. *Arch. Path. (Chicago)* **59**, 26—34 (1955).
- BIENENGRÄBER, A.: Über Geschwulstmetastasierung. *Arch. Geschwulstforsch.* **2**, 66—80 (1950).
- CAIN, H.: Hämatogene Geschwulstzellenausbreitung in der Lunge, unter besonderer Berücksichtigung sog. regelwidriger Fälle. *Z. Krebsforsch.* **62**, 323—336 (1958).
- COMAN, D. R.: Mechanisms responsible for the origin and distribution of bloodborne tumor metastases: a review. *Cancer Res.* **13**, 397—404 (1953).
- DRUCKREY, H., D. SCHMÄHL, D. STEINHOFF, M. RAJEWSKY, F. BANASCH u. TH. FLASCHENTRÄGER: Cytolysierende Wirkung von Extrakten aus normalen Geweben auf verschiedene Tumoren der Ratte. *Z. Krebsforsch.* **63**, 28—56 (1959).
- DURHAM, J. R., P. F. ASHLEY and D. DORENCAMP: Cor pulmonale due to tumor emboli. *J. Amer. med. Ass.* **175**, 757—760 (1961).
- GUILLERY, H.: Untersuchungen an Gewebsembolien in Lungenarterien als Beitrag zur Frage anoxämischer und dysorischer Schädigungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **304**, 336—344 (1939).
- HAMPERL, H.: I. Ausbreitung und Wachstum der Tumoren. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **295**, 22—40 (1960).
- HERBEUVAL, R., HERBEUVAL H. et J. DUHEILLE: Recherche des cellules cancéreuses dans le sang et les liquides d'exsudats. *Presse méd.* **69**, 149—152 (1961).
- IDE, A. G., R. A. HARVEY and ST. L. WARREN: Role played by trauma in the dissemination of tumor fragments by the circulation. *Arch. Path. (Chicago)* **28**, 851—860 (1939).
- JONESCU, P.: Über das Vorkommen von Geschwulstzellen im strömenden Blut von Tieren mit Impftumoren. *Z. Krebsforsch.* **33**, 264—280 (1931).
- LUDWIG, J.: Tumorzellen in Blut und Lymphe. *Oncologia (Basel)* (im Druck).
- PECKHOLZ, J., u. W. BÖHM: Geschwulstzellen im Leichenblut. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1486—1488, 1496 (1958).
- SAPHIR, O.: The fate of carcinoma emboli in the lung. *Amer. J. Path.* **23**, 245—254 (1947).
- SCHMÄHL, D., u. TH. RIESEBERG: Experimentelle Untersuchungen an Ratten über die Metastasierung von Tumoren. *Z. Krebsforsch.* **62**, 456—480 (1958).
- SCHMIDT, M. B.: Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Jena: Gustav Fischer 1903.
- UEHLINGER, E.: Sensorische und motorische Neuropathie bei Lungencarcinom. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1580—1585 (1957).
- WATANABE, S.: The metastasizability of tumor cells. *Cancer (Philad.)* **7**, 215—223 (1954).
- WILLIS, R. A.: The spread of tumors in the human body. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1952.
- WOOD, S.: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. *Arch. Path. (Chicago)* **66**, 550—568 (1958).
- WOOD, J. S., E. D. HOLYOKE, W. P. C. CLASON, S. C. SOMMERS and S. WARREN: An experimental study of the relationship between tumor size and number of lung metastases. *Cancer (Philad.)* **7**, 437—443 (1954).
- ZEIDMAN, I., and J. M. BUSS: Transpulmonary passage of tumor cell emboli. *Cancer Res.* **12**, 731—733 (1952).
- W. J. GAMBLE and W. L. CLOVIS: Immediate passage of tumor cell emboli through the liver and kidney. *Cancer Res.* **16**, 814—815 (1956).

Dr. JÜRGEN LUDWIG  
Pathologisches Institut der Universität Zürich, Schmelzbergstr. 12