

## VIII.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Heidelberg.  
(Stellv. Direktor: Prof. Dr. Hoffmann.)

### Krebszellen im strömenden Blut?

Von

Helmuth Marcus (Bad Pyrmont-Heidelberg).

(Hierzu Tafeln V und VI.)

---

Als Verbreitungswege der malignen Tumoren werden in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie, abgesehen von der direkten „Kontakt- und Impfmetastase“, stets die Lymph- und die Blutbahn angegeben. Während sich das Fortschreiten der Blastome auf dem Lymphwege recht häufig im histologischen Präparat feststellen läßt, indem man das Weiterwachsen der Geschwulst in den Lymphspalten der Gewebe unmittelbar sehen kann, gehört der Fund von Tumorzellen im kreisenden Blut bisher zu den Seltenheiten.

K. Schleip<sup>1)</sup> berichtet über 3 Fälle von Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren mit eigentümlichem Blutbild. Bei zweien davon fand er in den Blutaussstrichen „abnorme Zellen“, die starke Abweichungen von den zum Blutsystem gehörenden Zellformen zeigten, dagegen den später im Tumor gefundenen zum Teil sehr ähnlich sahen. Daher spricht Schleip diese „abnormen Zellen“ als Tumorzellen an, die zugleich mit den normalen Ersatzzellen des Blutes aus dem Knochenmark in den Kreislauf gelangt seien. Da mir manche Vergleichspunkte zwischen den zwei Schleipschen Fällen und dem von uns beobachteten Fall zu bestehen scheinen, möchte ich einen kurzen Ueberblick über diese beiden Fällen vorhergehen lassen.

Fall 1. Von den Magendrüsen ausgegangener, primärer Epithelkrebs mit zahlreichen Metastasen in Wirbelkörpern, Rippen, Sternum, Beckenknochen usw. Auf der Vorhofseite der Valvula tricuspidalis schwammig-polypöse Auflagerung, von ähnlicher Konsistenz wie die Tumoren. Die Metastasen zeigten dieselbe starke Schleimproduktion und den alveolären Bau wie der primäre Tumor. Das der perniziösen Anämie ähnliche Blutbild wies auf eine starke Reizung des Knochenmarkes hin. Die „abnormen Zellen“, die zum Schluß bis zu 11,76 pCt. des Gesamt-leukozytenbildes ausmachten, glichen in gewissem Sinne den Grawitzschen hin-

---

1) K. Schleip, Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59.

fälligen Formen bei chronischer lymphatischer Leukämie. Schleip hält jedoch seine „abnormen Zellen“ nicht, wie die Grawitzschen Formen, für unreife, sehr fragile Knochenmarkszellen, mit der sehr einleuchtenden Begründung, daß es nicht zu verstehen sei, warum gerade diese unreifen Zellen in so viel größerer Menge als alle anderen Knochenmarkszellen im Blut auftreten sollten. Myelozyten waren nur zu 7,0 pCt. vorhanden. Schleip beschreibt diese „abnormen Zellen“ folgendermaßen: Zelle mit chromatinreicherem Kern als die Grawitzschen Formen, der Kern relativ groß, rund oder ovoid, mit lockerer, etwas gelappter Struktur. Zellen mit gut erhaltenem Protoplasma waren selten, dann das Protoplasma ziemlich voluminös, schwach basophil, ohne Granulationen.

Fall 2. 57jährige Frau mit Exophthalmus, allgemeinen Drüsenschwellungen, kachektischem Aussehen, apoplektischen Anfällen; dauernd fehlende Druckempfindlichkeit des Skelettsystems. 5 Monate vor dem Tode wurden 14,0 pCt. „abnorme Zellen“ gefunden, deren Menge allmählich zunahm, so daß sie zuletzt 54,3 pCt. der Leukozyten ausmachten. Die Zellen waren von zwei- bis vierfachem Durchmesser eines Erythrozyten, die Größe wesentlich durch den voluminösen Kern bedingt, die kleineren Formen hatten einen runden oder tief eingekerbten, chromatinarmen Kern von lockerer Struktur. Das Chromatin war oft sehr unregelmäßig verteilt, so daß einzelne Kernteile sehr hell erschienen. Das Protoplasma war schwach basisch, niemals granuliert. Der Kern erschien sehr hinfällig. Die Autopsie ergab eine diffuse Sarkomatose des gesamten Knochenmarkes und der Lymphdrüsen. Außerdem metastatische Sarkomknötchen in der Leber. Schleip fand nun hier eine vollständige Uebereinstimmung der Zellen, aus denen sich die Tumoren zusammensetzten, mit den im Blute gefundenen „abnormen Zellen“, während bei dem ersten Fall die „abnormen Zellen“ sich „durch keine ihnen allein zukommende Eigenschaft als Krebszellen dokumentierten“. Jedenfalls glaubt Schleip in beiden Fällen die „abnormen Zellen“ als in die Blutbahn übergetretene Tumorzellen ansprechen zu können. Zum Schluß weist er zur Stützung seiner Annahme auf einen von Aschoff<sup>1)</sup> mitgeteilten Fall von Myelom hin, bei dem sich im Leichenblut mit den Zellen des Myeloms identische Plasmazellen nachweisen ließen (Schriddle).

Es lassen sich zahlreiche Vergleichsmomente zwischen den Schleipschen Fällen und dem von uns in der med. Universitätsklinik (stellvertretender Direktor Prof. Dr. Hoffmann) beobachteten feststellen.

Zunächst möchte ich einen Auszug aus der Krankengeschichte unseres Patienten geben.

Pat. wurde am 11. 4. 1916 in die med. Klinik eingeliefert mit der Diagnose „Anaphylaxie nach Typhusschutzimpfung“. Pat. ist 42 Jahre alt, von Beruf Maurer, hereditäre Verhältnisse ohne Besonderheiten, er ist verheiratet, seine Frau und seine vier Kinder sind gesund. Als Kind hat Pat. Lungenentzündung gehabt, von sonstiger Erkrankung weiß er nichts.

1894—1896 diente er beim Militär.

---

1) Aschoff, Ein Fall von Myelom. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 7. S. 337.

Am 23. 8. 1914 wurde er als Landsturmmann eingezogen und tat Garnisonsdienst. Am 1. 3. 1915 meldete er sich wegen Halsschmerzen revierkrank. Am 6. 3. wurde Pat. im Revier gegen Typhus geimpft (die früher erfolgten 5 Schutzimpfungen waren ohne irgendwelche Beschwerden geblieben). Zwei Tage nach der Impfung war die „ganze Brust angeschwollen und schmerzhaft“. Die Schwellung nahm allmählich immer größeren Umfang an und erstreckte sich nach einigen weiteren Tagen bis über Hals und Kopf. Fieber glaubt Pat. nicht gehabt zu haben. Sein Allgemeinbefinden wäre jedoch sehr schlecht gewesen, er hätte sich sehr müde gefühlt und unter starken Schmerzen gelitten. Bis zum 16. 3. blieb Pat. im Revier und wurde dann als zeitig garnisondienstunfähig auf ein halbes Jahr entlassen. Pat. versuchte zu Hause zu arbeiten, war dazu jedoch nicht imstande. Seine Beschwerden blieben trotz ärztlicher Behandlung unverändert.

Im Juni 1915 ließ sich Pat. zwecks Erlangung einer Rente zur Begutachtung in ein Reservelazarett aufnehmen, wo er 7 Wochen verblieb, und von wo er mit einer Rente von  $66\frac{2}{3}$  pCt. entlassen wurde. Es wurde hier außer den beschriebenen Beschwerden herabgesetztes Sehvermögen links festgestellt.

Von dieser Zeit an blieb Pat. in ärztlicher Behandlung, die Schwellungen gingen allmählich zurück, doch stellten sich jetzt heftige Schmerzen in Brust und Rücken ein, verbunden mit Anfällen starker Atemnot, und Schwindelgefühl, besonders nachts. Seit Beginn der Krankheit klagt Pat. über Husten mit reichlichem, blutigem Auswurf und schlechtem Geschmack im Munde. Seit einigen Wochen ist zu diesen Beschwerden noch das Gefühl von Steckenbleiben des Essens in der Speiseröhre hinzugekommen. Die Schmerzen sind immer heftiger geworden, so daß Pat. gänzlich arbeitsunfähig geworden ist. Der Appetit wurde immer schlechter, Pat. ist abgemagert und fühlt sich sehr schwach. Schlaf ist unruhig, der Stuhlgang verstopft, so daß seit einem Jahr ständig Einläufe nötig sind. Urinlassen ohne Beschwerden. Für Abusus spiritus et nicotini, sowie für venerische Infektionen keine Anhaltspunkte.

11. 4. 1916. Status praesens: Mittelgroßer Mann in reduziertem Ernährungszustand. Muskulatur und Fettpolster gering. Gesichtsfarbe etwas gelblich und zyanotisch. Sichtbare Schleimhäute mäßig durchblutet. Keine allgemeinen Oedeme und Exantheme. Sehr stark geschlängelte, prall gefüllte Hautvenen rechts unten auf der Brust, weniger am Hals und auf der rechten Bauchseite. Bei Kompression der Hautvene etwas unterhalb des Sternums kollabiert ihr unterer Abschnitt.

Kopf und Hals: Pupillen sind rund, die linke weiter als die rechte; die linke Pupille ist absolut starr, die rechte reagiert gut auf Licht und Konvergenz. Kein Nystagmus. Augenbewegungen normal. N. facialis und N. trigeminus o. B. Keine Struma. Zunge ist belegt, wird gerade herausgestreckt. Zähne mäßig. Foetor ex ore. Rachen, weicher Gaumen, Tonsillen o. B.

Thorax: Mäßig gewölbt, symmetrisch. Atmung beschleunigt (26), Atemexkursionen gering, rechts geringer als links.

Pulmones: Grenzen: vorn rechts unten: oberer Rand der 6. Rippe, vorn links unten: 4. Rippe, hinten unten: rechts gleich links: 12. Brustwirbel. Rechts hinten unten Lungengrenze nicht verschieblich. Ueber der linken Spitze der Klopf-schall leicht verkürzt. Ebenso rechts hinten unten handbreit verkürzter Klopf-

schall. Zweiquerfingerbreite Schallverkürzung im Bereich der 2. und 3. Rippe, rechts vom Sternum. Atemgeräusch vesikulär, rechts vorn und hinten bedeutend leiser als links. Keine Rasselgeräusche.

Cor: Grenzen: Medianlinie rechts = 5 cm, links = 8 cm. Dämpfung des Herzens auf dem Sternum nach oben und rechts verbreitert. Herztöne leise, dumpf, rein, keine Geräusche.

Abdomen: Etwas aufgetrieben. Bauchdecken weich. Keine pathologische Resistenz und Druckempfindlichkeit. Leber und Milz o. B.

Wirbelsäule und Extremitäten: o. B.

Nervensystem: Keine Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen. Patellarreflex rechts = links schwach auslösbar. Sonstige Sehnenreflexe rechts = links normal. Bauchdeckenreflex nicht vorhanden. Kein Babinski und Fußklonus.

Temperatur: 37,5°.

Urin: Sauer, 1020 spez. Gewicht. Sacch. O. Albumen: Spur vorhanden. Urobilin +, Urobilinogen +.

Durchleuchtungsbefund: Starke Verdrängung des Herzens nach rechts. Rechts Zwerchfell kaum sichtbar und nicht beweglich. Lungen frei. Teleplatte: großer Tumor mediastinalis, besonders rechts. Herzmaße nicht festzustellen.

Verordnung: Bettruhe, Arsacetin subkutan 0,05, Röntgenbestrahlungen.

12. 4. Blutstatus: Hb (Sahli) 65 pCt., Erythrozyten 4,5 Mill., Leukozyten 14000. L.: E. = 1:322. Im Ausstrichpräparat: Neutrophile polynukleäre Leukozyten 85 pCt., eosinophile polynukleäre Leukozyten —, Lymphozyten 8 pCt., große mononukleäre Zellen 6 pCt., Uebergangsformen 1 pCt. Temperatur 38,8°. Schleimig-hämorrhagisches Sputum.

13. 4. Erste Röntgenbestrahlung.

15. 4. Ueber dem oberen Teil der Dämpfung rechts hinten unten leises amphorisches Atmen; weiter unten ist das Atemgeräusch sehr abgeschwächt vesikulär. Pat. klagt über sehr starke Beklemmung, besonders unter dem Brustbein. Trockener Husten. Zweite Röntgenbestrahlung.

18. 4. Dritte Röntgenbestrahlung.

19. 4. Die Dämpfung rechts hinten reicht bis zur Skapula, ist kompakt; Atemgeräusch über ihrem unteren Teil sehr leise vesikulär, weiter oben bis zur Spina scapulae leise amphorisch. Vorn rechts ist das Atemgeräusch aufgehoben, ebenso der Stimmfremitus rechts hinten unten. Auf Probepunktion rechts hinten entleert sich gelbliche, seröse, nicht hämorrhagische Flüssigkeit.

25. 4. Vierte Röntgenbestrahlung. Nach der Bestrahlung ist Pat. sehr dyspnoisch und müde. Temperatur abends über 38,0°. Nachts starker Hustenreiz mit sehr wenig, etwas blutigem Sputum.

28. 4. Durchleuchtungsbefund: Rechts Zwerchfell nicht sichtbar; dichte Verschattung der rechten Unterlappengegend. Links Zwerchfell frei. Sonst Befund unverändert.

10. 5. Rechts vorn oben bis zum zweiten Interkostalraum tympanitischer Klopfeschall, ebenso rechts hinten oben bis zur Spina scapulae, von da an abwärts absolute Dämpfung. Atemgeräusch rechts vorn und rechts hinten über der Dämpfung stark abgeschwächt. Stimmfremitus rechts hinten aufgehoben. Ueber der linken Lunge verschärft vesikuläres Atmen, reichlich Giemen und andere Rhonchi.

Durchleuchtungsbefund: Die ganze rechte Thoraxhälfte ist gleichmäßig trüb verschattet, Herz nicht nach links verdrängt. Linke Lunge o. B. Zwerchfell rechts nicht sichtbar, links frei beweglich.

12. 5. Fibrolysininjektion, 2,3 ccm.

15. 5. Fibrolysininjektion, 2,3 ccm.

16. 5. Nachts heftige Atemnot und Husten. Es werden etwa drei Eßlöffel frisches Blut ausgehustet. In der Folgezeit wurden die Anfälle von Husten und Atemnot immer heftiger, gegen Ende der Anfälle entleerten sich gewöhnlich einige Klumpen geronnenen Blutes. Im übrigen war das Sputum hämorrhagisch-schleimig-eitrig, enthielt keine Tuberkelbazillen. Auch Morphinum bringt nur wenig Erleichterung. Zeitweise erhält Pat. zweimal täglich 0,05 Plumb. aceticum. Pat. sieht immer hinfalliger aus, das Gesicht ist stark zyanotisch, Fieber besteht nicht mehr. Der Appetit ist sehr schlecht.

26. 5. Nach schwersten Anfällen von Atemnot tritt 1 Uhr 22 Min. morgens Atemstillstand ein, der Puls schlägt noch kurz weiter.

#### Sektionsprotokoll.

Sektionszeit: 26. 5. 1916 10 Uhr 30 Min. Obduzent: Geheimrat Ernst.

Klinische Diagnose: Mediastinaltumor.

Sektionsbefund: Körpergewicht 47,6 kg, Körperlänge 167 cm. Milz 175 g. Leber 1660 g. Linke Niere 160 g, rechte Niere 140 g.

Kleine männliche Leiche von kräftigem Körperbau, etwas herabgesetztem Ernährungszustand, schlaffer Muskulatur. Weiße, blasse Hautdecke, keine Oedeme. Ueber der rechten Mamilla kreisförmige, handtellergroße, blaßbraune Pigmentierung (Wirkung der Strahlenbehandlung). Hautvenen über dem Sternum etwas stärker gefüllt.

Bauchsitus: Das Bauchfell ist spiegelnd und blaß. Die Leber überragt zweiquerfingerbreit den Rippenbogen und ist etwas nach links verschoben. Nach abwärts liegt die Flexur und der kontrahierte Dünndarm vor. Das Zwerchfell steht rechts an der 5. Rippe, links im 5. Interkostalraum. Linke Lunge ist über dem Unterlappen, die rechte überall verwachsen. Im Herzbeutel zahlreiche Verwachsungen, besonders oben nach der Basis zu. Die Spitze ist frei. Im rechten Vorhof ein großer Tumor ( $8\frac{1}{2} : 5\frac{1}{2}$  cm), höckerig, weißgelb, oben fest mit der Vorhofswand und der Vena cava superior verwachsen, in die Anonyma vorragend; nach unten in die Vena cava inferior hineinragend; zwischen Tumor und Valvula Eustachii ist noch eine dünne Spalte vorhanden. Im linken Bulbus jugularis klappenständige Thromben. Auch die Aorta wird am Bogen von unten vom Tumor umklammert, ist dadurch aber nicht verengt. Im vorderen Mediastinum ein runder, apfelgroßer Tumor (7 : 5 cm) mit einer eingeschlossenen anthrakotischen Lymphdrüse, kontinuierlich auf Perikard und Vorhof übergehend. Nach hinten greift er auf die Bifurkation der Trachea, umfaßt den rechten Bronchus und verengt ihn durch ins Lumen vorspringende höckerige Vorragungen. Auch der Oesophagus erleidet in seiner mittleren physiologischen Enge eine leichte Verengung durch Knoten, die ihn aber nicht durchwachsen, sondern von außen nur verengen. Hinter der rechten Bronchostenose zylindrische Erweiterung des Bronchus und schleimig-eitrig Bronchitis. Ganze rechte Lunge dicht, luftarm, infiltriert, nicht ganz luft-

leer, schwer und groß. Ueberall quillt aus den kleinsten Bronchien Eiter hervor, die kleinsten Bronchien sind als weit klaffende Röhren sichtbar. Linke Lunge überall lufthaltig. Sehr geringe Bronchitis dieser Seite. Milz nicht vergrößert, blutreich, deutliche Follikel. Nieren dunkelrotblau, in der rechten ein gelber Infarkt. Die Leber bietet auffallenderweise nicht das Bild der Stauung, wie man nach dem Verhalten des Vorhofs annehmen sollte. Gallenwege und Blase sind frei, darin ziemlich viel zähflüssige Galle. Magen leicht körnig. Darm o. B. Aorta usw. frei. Starkes trübes Oedem der verdickten Meningen. Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit, auffallend feuchte Schnittflächen des Hirns.

Anatomische Diagnose: Tumor im Mediastinum, Uebergreifen desselben auf den rechten Vorhof, Vena cava superior, Vena anonyma mit vollständiger Verlegung. Großer knolliger Tumor im rechten Vorhof, oben mit der Vorhofswand verwachsen, unten eine Spalte offen lassend, aber tamponförmig in die Vena cava vordringend (Größe des Tumors  $8\frac{1}{2} : 5\frac{1}{2}$  cm, Haupttumor  $7 : 5$  cm). Eingeschlossene anthrakotische Lymphdrüsen im Haupttumor, klappenständige Thromben im linken Bulbus jugularis. Einwachsen des Tumors in die Trachea und den rechten Bronchus mit Bronchostenose. Rechts Bronchiektasie mit schleimig-eitriger Bronchitis; Bronchopneumonie. Alte Adhäsionen über dem linken Unterlappen und der ganzen rechten Lunge. Infarkt der rechten Niere. Stauungsnieren, aber keine Stauungsleber. Gastritis granularis. Adhäsive Perikarditis. Verengung des Oesophagus in der mittleren physiologischen Enge. Oedem des Gehirns und der Meningen.

Mikroskopischer Befund (Geheimrat Ernst): 29. 5. 1916. Material: Tumor in Formol. Carcinom mit rundlichen und kubischen Zellen. Anordnung in Reihen, dann Ansammlung zu großen Zapfen und Nestern. Infiltration und Durchwachsung der Vorhofsmuskulatur, die dadurch in Bündel aufgefaserter wird. In einzelnen Zapfen fallen große schollige Zellen auf, die ein wenig an Plattenzellencarcinom erinnern. Ferner vielkernige Zellen und Zellen mit Riesenkernen. Es wird an Hassalsche Körperchen der Thymus gedacht, da aber gewöhnlich Muskelfasern in der Nähe sind, kommen vielleicht auch Reste von solchen in Betracht (Muskelriesenzellen). Am Rand der Nester ist manchmal eine radiäre Aufstellung zu beobachten. Im übrigen sind die meisten Zellen sehr stark anaplastisch. Im Zentrum der Nester Kernzerfall und Nekrose (Tafel V, Fig. 1—3).

Mikroskopische Diagnose: Es wird ein primäres Carcinom des Bronchus mit fortgesetztem Wachstum in das Mediastinum und den Herzbeutel angenommen.

Es handelt sich also klinisch um einen Tumor des Mediastinums mit schweren lokalen und allgemeinen Erscheinungen von Kompression und Stauung innerhalb der Brustorgane. Der Tumor erwies sich pathologisch-anatomisch als ein wahrscheinlich primäres Carcinom des Bronchus mit fortgesetztem Wachstum in das Mediastinum, Herzbeutel und rechten Herzvorhof.

Auf die klinische Besprechung des Falles soll hier nicht eingegangen werden; ob die Typhusschutzimpfung einen Einfluß auf das Wachstum des Tumors gehabt hat, ist kaum zu entscheiden. — Nun zu dem eigentlichen Kern dieser Arbeit.

In Blutausstrichpräparaten, die 5 Tage vor dem Tode des Patienten gemacht wurden, fielen uns sofort eigentümliche Zellen auf, die sich nicht oder jedenfalls nur sehr schwer in das System der normalen und pathologischen Blutzellen einreihen ließen. Während sich zunächst mit dem Befunde wenig anfangen ließ, lag nach der erfolgten Autopsie der Gedanke nahe, daß von dem großen, teilweise im Zerfall begriffenen Tumor im rechten Herzvorhof selbst Bestandteile durch den Blutstrom mitgerissen worden seien, und daß vielleicht die erwähnten abnormen Formen im Blute Zellen des Tumors seien.

Die Zusammensetzung des Leukozytenbildes<sup>1)</sup> war folgende:

Polynukleäre neutrophile Leukozyten . .	77,5 pCt.
Polynukleäre eosinophile Leukozyten . .	2,4 „
Lymphozyten . . . . .	13,8 „
Große mononukleäre Zellen ohne Granula	1,1 ..
Uebergangsformen . . . . .	3,8 ..
Mastzellen . . . . .	0,3 „
Basophile Myelozyten . . . . .	0,1 ..
Abnorme Zellformen . . . . .	1,0 ..

Sonstige pathologische Blutzellen wurden nicht gefunden.

Unter den „abnormen Zellen“, wie ich diese Formen, Schleichs Beispiel folgend, der Kürze halber nennen möchte, ließen sich besonders zwei Typen auseinanderhalten: Einmal Zellen mit einem, meist regelmäßig rundem Kern, dann mehrkernige Zellen. Allen Zellen gemeinsam ist die schwache Basophilie des Protoplasmas und das Fehlen jeglicher Granulation. In fast allen Zellen sind zahlreiche kleine oder vereinzelt große Vakuolen sichtbar. Die Kerne sind nicht sehr chromatinreich, immer chromatinärmer als die polynukleären neutrophilen Leukozyten des gleichen Präparates. Besonders auffallend ist dieser Befund bei einem mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Ausstrich. — Ich füge die Photogramme einiger „abnormer Zellen“ zur besseren Veranschaulichung bei, ebenso die Aufnahmen einiger Stellen aus dem Tumor. Die außerordentliche Ähnlichkeit der im Blute gefundenen Zellen mit den Elementen des Krebses ist sofort ersichtlich. Zu berücksichtigen ist dabei, daß bei der Fixation der Präparate notwendigerweise das Tumormaterial stärker schrumpft, als die in dünnster Schicht ausgestrichenen Zellen im Blutpräparat. Schon dies würde Größendifferenzen der einzelnen Vergleichszellen erklären, dazu kommt aber noch, daß es sich bei unserem Fall gerade um ein besonders anaplastisches Carcinom handelt, bei dem die Größe der einzelnen Zellen im weitesten Maße

1) Das Blut wurde durch Stich in die Fingerbeere gewonnen; die Färbung war die Pappenheimsche Kombination der May-Grünwaldschen und Giemsa-schen Lösungen. Es wurden 1000 weiße Blutkörperchen ausgezählt.

schwankt. — Die Färbung der Blutpräparate ist überall die oben erwähnte Pappenheimsche Kombination, mit Ausnahme von Fig. 13 (Tafel VI), die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt ist. Die Tumorschnitte wurden teils mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, teilweise wurde auch hier die Pappenheimsche Methode angewandt, um möglichste Ähnlichkeit der Untersuchungsbedingungen bei Tumor und Blut zu erwirken. Gewebsabstriche von dem Tumor zu machen, war aus äußeren Gründen leider nicht mehr möglich. — Fig. 1 (Tafel V) soll eine Uebersicht über den Bau des Tumors geben und ist mit Lupenvergrößerung aufgenommen, Fig. 2 (Tafel V) mit mittlerer Vergrößerung, die übrigen Figuren bieten eine 750 fache Vergrößerung.

Sind nun die fraglichen Zellen Tumorzellen? Und zunächst: Ist es überhaupt wahrscheinlich, daß aus dem Tumor Zellen in den allgemeinen Kreislauf gelangt sind? — Man kann wohl mit Sicherheit behaupten, daß ein innerhalb der Herzhöhlen wuchernder Tumor, der wie hier bei der Autopsie deutliche Zerfallserscheinungen darbietet, zum mindesten in der letzten Zeit Zellen in das vorbeiströmende Blut abgegeben hat. Eine zweite Frage ist, ob diese Zellen den Lungenkreislauf passieren konnten — denn in unserem Fall saß die Geschwulst ja im rechten Herzen —, oder ob sie durch das Lungenfilter haben zurückgehalten werden müssen. Nach Zahn<sup>1)</sup> treten Krebszellen sicher zuweilen durch die Lungen, auch ohne dort Metastasen zu machen. In den meisten Fällen wird es, abgesehen von eventuellen präexistenten Veränderungen der Lungenkapillaren, von der Größe der jeweiligen Geschwulstzellen abhängen, ob sie ungehindert die Lunge durchwandern oder aufgehalten werden. Im vorliegenden Falle ist als höchstwahrscheinlich anzunehmen, daß der bei weitem größte Teil der mitgeschwemmten Tumorzellen durch die Lungenkapillaren hindurch seinen Weg in den großen Kreislauf gefunden hat. Denn die Elemente dieses Krebses sind in der Mehrzahl kleinzellig und nicht größer als die normalen Blutbestandteile. — Es ist natürlich nicht weniger wahrscheinlich, daß derart riesenhafte Zellen, wie die in Fig. 3 (Tafel V) abgebildeten, die ja auch in nicht unbeträchtlicher Menge im vorliegenden Tumor zu finden waren, nicht ungehindert passieren konnten! Aus demselben Grunde ist es erklärlich, daß zusammenhängende Zellverbände im Blute nicht aufzufinden waren.

Ob in unserem Fall makroskopisch unsichtbare Carcinose der Lunge bestand, wie M. B. Schmidt<sup>2)</sup> sie beschreibt, ist nicht zu entscheiden, da

---

1) F. W. Zahn, Ueber Geschwulstmetastase durch Kapillarembolie. Virchows Arch. Bd. 117. S. 1.

2) M. B. Schmidt, Die Verbreitungswege des Carcinoms usw. Jena 1903. Gustav Fischer.



die Lungen mikroskopisch nicht untersucht wurden. Die Bronchopneumonie unseres Patienten ist wohl eher als auf die Alveolen fortgeleitete Bronchitis aufzufassen. Sehr nahe liegt auch der Gedanke an eine Aspirationspneumonie, zu der ja durch den auch in Trachea und rechten Bronchus eingebrochenen, zerfallenden Tumor reichlich Gelegenheit vorhanden war. Trotzdem läßt sich natürlich nachträglich nicht behaupten, daß keine makroskopisch unsichtbare Carcinose der Lungen bestanden habe. — Wir können auch nicht mit Sicherheit das Vorhandensein jeglicher Knochenmarksmetastasen, wie sie Schleip beschreibt, leugnen, da aus äußeren Gründen nicht das gesamte Knochenmark untersucht wurde; es ist das aber im vorliegenden Fall wohl von ziemlich nebensächlicher Bedeutung, da der Tumor im Herzen für das Vorkommen von Krebszellen im peripheren Kreislauf mindestens eine gleich gute Begründung gibt, wie etwaige Metastasen im Knochenmark. Gegen ihr Vorhandensein spricht jedenfalls, daß die Erscheinungen einer stärkeren Knochenmarksreizung, wie Schmerzen in den Knochen und Auftreten zahlreicher Knochenmarkselemente im Blut, fehlten.

Sind nun die von uns im Blute gefundenen „abnormen Zellen“ tatsächlich als solche verschleppte Carcinomzellen anzusehen? — Sehr einleuchtend wird diese Annahme schon durch die bereits oben kurz erwähnte außerordentliche Aehnlichkeit dieser Zellen mit den Elementen des Tumors. Es ist mir bei genauer Durchsicht der Geschwulstabschnitte gelungen, für jede der in Betracht kommenden Zellen der Blutausrichthe zahlreiche Analoga zu finden, die außer der gleichen Gestalt und annähernd gleicher Größe eine absolute Uebereinstimmung im färberischen Verhalten zeigten. Wie bei allen „abnormen Zellen“ das Protoplasma schwach basophil ist, so ist es ebenso bei sämtlichen untersuchten Zellen des Tumors, hier wie dort fehlen jegliche Granulationen im Protoplasma. Daß etwa doch vorhandene Granula infolge mangelhafter Färbung nicht hervorgetreten seien, widerlegt sich durch die Tatsache, daß in den nach Pappenheim gefärbten gleichen Ausstrichen sämtliche Granulationen, neutrophile, wie eosinophile und basophile, der normalen Leukozyten auf das deutlichste zu sehen sind. Zum Belege dessen füge ich auch die photographischen Aufnahmen einiger normaler Leukozyten desselben Präparates, aus denen Figg. 4 und 12 stammen, bei (Figg. 14 und 15). Besonders zu vergleichen bitte ich Figg. 4 und 5, Figg. 6 und 7, Fig. 8 mit der in Fig. 9 durch ein x bezeichneten Zelle, sowie Figg. 10 und 12 mit ihren zahlreichen Analogien in Figg. 9 und 11. Besonders bemerkenswert ist auch die in Fig. 9 rechts oben befindliche Zelle (\*), verglichen mit Fig. 6. Einzelne Zellen zeigen auch eine frappante Aehnlichkeit zu den im Schleipschen Atlas der Blutkrankheiten<sup>1)</sup> dargestellten Carcinomzellen (Tafel XXXVIII, Fig. 59 h).

1) Karl Schleip, Atlas der Blutkrankheiten usw. Berlin-Wien 1907. Urban & Schwarzenberg.

„Leider“, muß ich sagen, handelt es sich in unserem Fall um keinen Krebs von irgendwelchen spezifischen Eigenschaften, wie wir sie bei Schleim-, Gallert- usw. Geschwülsten finden. Denn dann würde es natürlich ein Leichtes sein, aus dem Vorhandensein der spezifischen Reaktion auch bei den im Blute gefundenen Zellen ihre Herkunft nachzuweisen. (Schleip erwähnt in seinem Fall 1, bei dem es sich um einen typischen Schleimkrebs handelte, nicht, ob die Schleimreaktion in den „abnormen Zellen“ vorhanden war). Woraus der Inhalt der zahlreichen Vakuolen in unseren Zellen (siehe z. B. Figg. 4 und 13 auf Tafel V und VI) bestand, ließ sich bedauerlicherweise nicht mehr nachprüfen, da mir post mortem des Patienten keine ungefärbten Ausstriche mehr zur Verfügung standen, und etwaige Lipide natürlich durch die Alkoholfixation entfernt worden sind. Daher hat auch die Untersuchung im Polarisationsmikroskop kein verwertbares Ergebnis gehabt.

Damit kommen wir zu der fast durchweg in den „abnormen Zellen“ vorhandenen starken Vakuolenbildung. Ich möchte ausdrücklich darauf hinweisen, daß in den in Figg. 6 und 8 (Tafel V) dargestellten Zellen nicht etwa Granulationen vorhanden sind, sondern daß es sich um eine äußerst feine Vakuolisierung handelt, die von dem Protoplasma nur noch ein ganz feines Maschenwerk übrig läßt. Aus dem Photogramm geht das nicht so deutlich hervor, ist aber bei okularer Betrachtung genau zu erkennen. Etwas gröbere Vakuolen zeigt die Zelle in Fig. 12 (Tafel VI), gewissermaßen ein Uebergang zu Figg. 4 und 13 (Tafel V und VI), auf deren letztere ich noch gesondert zu sprechen komme.

Bei den ganz fein vakuolisierten Zellen könnte der Verdacht entstehen, es handle sich um eine als Kunstprodukt aufzufassende „tropfige Entmischung“ des Protoplasmas. Zu dieser Annahme steht aber einerseits das Vorhandensein der großen Vakuolen, die hierdurch nicht ohne weiteres erklärt werden können, im Widerspruch, andererseits drängt sich dann sofort die Frage auf: Warum werden gerade diese auch sonst abnormen Zellen von den Schädlichkeiten der Fixation und Färbung in dieser Weise angegriffen und alle anderen Zellen im Blute nicht? Dann müßte man eine gewisse Disposition dieser Zellen zur „tropfigen Entmischung“ annehmen, und damit ständen wir doch wieder auf demselben Standpunkt, die „abnormen Zellen“ als besonders geartet ansehen zu müssen. Es erscheint weniger gezwungen, auf die Annahme, äußere Einwirkungen bei Herstellung der Präparate hätten das Aussehen der Zellen stark beeinflußt, zu verzichten, zumal man sonst diesen Befund doch öfter haben müsse, als es der Fall ist.

Wenn wir also eine vitale vakuolige Degeneration annehmen, so findet sich diese ja wohl auch bei Blutzellen. Immerhin habe ich in den

mir zur Verfügung stehenden hämatologischen Werken nur selten ihrer Erwähnung gefunden<sup>1)</sup>).

Ein so gehäuftes Vorkommen von vakuolisierten Zellen längere Zeit vor dem Tode wäre auf jeden Fall sehr ungewöhnlich. Auch über eine in dieser Richtung gehende Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Zellen des strömenden Blutes, für die ja die Möglichkeit gegeben wäre, habe ich in der Literatur keine näheren Angaben finden können. Nach Naegeli<sup>2)</sup> werden vom Röntgenlicht zunächst die Zellen des lymphoblastischen Systems in ausgiebiger Weise geschädigt, ehe sich am myeloblastischen System Veränderungen zeigen. Damit würde auf keinen Fall die große Vakuole in Fig. 4 (Tafel V) sich in Einklang bringen lassen. Denn diese Zelle als irgendeine Form von Lymphozyten aufzufassen, ist wegen ihres Kernes nicht angängig. Abgesehen von dem objektiven Befunde hätte aber sicherlich eine solche starke, plötzliche Vakuolisierung und Degeneration der kreisenden Blutzellen viel erheblichere klinische Erscheinungen machen müssen, als die Temperatursteigerungen auf 38° es waren.

An eine auf toxischer Grundlage beruhende Degeneration der Blutzellen kann hier wohl kaum gedacht werden.

Dagegen ist Vakuolisierung des Protoplasmas ein alltäglicher Befund bei zerfallenden Tumoren. Auch in den Schnitten des hier vorliegenden Tumors läßt sich Vakuolenbildung beobachten. Daß es sich hier um eine durch die Röntgenbestrahlungen erheblich gesteigerte und beschleunigte Degeneration handelt, erscheint annehmbar. Damit ließe sich auch recht gut in Einvernehmen bringen, daß fast alle „abnormen Zellen“ die verschiedenen Stadien der vakuoligen Degeneration zeigen. Denn natürlicherweise werden nur in Zerfall begriffene Gewebsteile vom Tumor abgebröckelt und in den Kreislauf gelangt sein.

Demzufolge ist meines Erachtens die einfachste Erklärung auch für die Vakuolenbildung die Identifizierung der betroffenen Zellen mit losgerissenen Zellen des Carcinoms.

Ähnliche Degenerationserscheinungen, wie sie im Protoplasma die Vakuolen darstellen, sehen wir teilweise an denselben Zellen auch im Bereiche des Kernes. Ich will mich hier kürzer fassen und nur auf einige

---

1) Im Meyer-Riederschen Atlas der klin. Mikroskopie des Blutes, Tafel VI wird eine vakuolisierte Türkische Reizungsform (Plasmazelle?!) dargestellt. — Schleip bringt in seinem Blutatlas (s. o.) auf Tafel VII, Fig. 15 einige vakuolig degenerierte Leukozyten zur Anschauung, wie sie bei Sterbenden schon mehrere Stunden vor dem Tode auftreten sollen.

2) Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.

Besonderheiten hinweisen: Oft ist, wie auch in dem Schleipschen zweiten Fall, das Chromatin sehr unregelmäßig verteilt, so daß die Kerne ein fleckiges Aussehen haben. In Fig. 8 (Tafel V) sehen wir eine deutliche Pyknose des Kerns (vgl. Fig. 9 im Tumor). In Fig. 10 (Tafel V) ist das Fehlen der Kernmembran erkennbar. Ob es sich auch hier um eine regressive und nicht vielleicht um eine progressive Metamorphose (Mitose) handelt, möchte ich offen lassen. Das Fehlen der Kernmembran bei sonst noch sehr gut sichtbarem Chromatin macht eigentlich ein Mitosenstadium wahrscheinlicher. Für die Beurteilung der Zugehörigkeit der Zelle zum Tumor oder zum Blut ist die Entscheidung ziemlich belanglos, da sowohl Mitosen wie auch solche Degenerationserscheinungen als gleiche Seltenheiten im Blut und in großen Mengen in Geschwülsten vorkommen. In Fig. 12 (Tafel VI) möchte ich an eine Kernwandhyperchromatose denken, bei der sich das Chromatin an der Kernmembran ansammelt und die Mitte des Kerns daher heller erscheint.

Jetzt zu Fig. 13 (Tafel VI): Wir sehen die bereits besprochene große, runde Vakuole und neben ihr eine kleine Vakuole im Kern. Der Kern selbst erscheint wie von der Vakuole an die Zellwand verdrängt, so daß mir der Vergleich mit den Siegelringzellen eines Schleimkrebses, dessen nach innen abgegebenes Sekret keinen Ausweg hat und daher im Protoplasma angehäuft den Kern wandständig macht, nicht ganz unpassend scheint. Was mich aber bei dieser Zelle bei weitem das wichtigste dünkt, ist der in der Vakuole enthaltene Einschuß. Man kennt diese Protoplasmaeinschlüsse bei verschiedenen Zellen. Einmal bei den gewöhnlichen polynukleären Leukozyten, deren Hauptaufgabe ja mit darin besteht, in den Organismus gelangte Fremdkörper, wie Bakterien, durch Phagozytose in sich aufzunehmen und unschädlich zu machen. Dann aber auch besonders bei Geschwulstzellen, die häufig Plasmastückchen, ja ganze Zellen in sich aufnehmen (sog. „Vogelaugen“). In unserem Falle könnte es sich um beides handeln. Gegen die Bezeichnung als Leukozyt spricht die Form des Kerns, der nicht den Kernen der „Phagozyten“ entspricht, und die große Seltenheit des Auffindens solcher Gestalten im Blutausschlag, ausgenommen einige Infektionskrankheiten, wie Scharlach. Und wenn es ein Leukozyt sein sollte, so wäre noch die Natur des eingeschlossenen „Fremdkörpers“ aufzuklären. Nach dem ganzen anatomischen Befund könnte man wohl mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich um Zerfallsprodukte des Tumors handelte, die mehr, als alles etwa sonst in Betracht kommende, Gelegenheit zum Kreisen in der Blutbahn hatten. Warum sollte man da nicht die einfachere Folgerung ziehen dürfen, daß die ganze Zelle mit samt ihrem Einschuß aus dem Tumor stammt?!

Nun zum Schluß: Der Beweis dafür, daß die „abnormen Zellen“<sup>1)</sup> Krebszellen sind, ist somit freilich nicht mit voller Sicherheit erbracht und war nach Lage des Falles nicht zu erbringen. Ich glaube aber, daß nach dem beigebrachten Material die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme eine ungemein große ist.

#### Zusammenfassung.

1. Bei einem an Mediastinaltumor erkrankten Patienten wurden in Blutaussstrichen abnorme Zellen gefunden; die Zellen zeigen verschiedene Stadien von Degeneration (Vakuolisation), eine Zelle einen Protoplasmaeinschluß. Sie weichen in Bau und Färbung von den Zellen des Blutsystems größtenteils stark ab.

2. Bei der Obduktion findet sich ein großes Carcinom des rechten Bronchus mit Durchbruch in den rechten Herzvorhof. Im Tumor zahlreiche Zerfallsherde.

3. Die Elemente des Tumors sind stark anaplastisch; für jede der abnormen Zellen im Blutaussstrich lassen sich Analoga im Tumor wiederfinden; äußerst ähnlich an Größe und Gestalt, völlig übereinstimmend in Färbungsvermögen und Mangel an Granulationen.

4. Es sind daher höchstwahrscheinlich die „abnormen Zellen“ als vom Blutstrom mitgerissene Krebszellen anzusehen.

---

#### Literaturverzeichnis.

1. K. Schleip, Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefunde. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59.
2. Derselbe, Atlas der Blutkrankheiten. Berlin-Wien 1907. Urban & Schwarzenberg.
3. Aschoff, Ein Fall von Myelom. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 7. S. 337.

---

1) Manche der „abnormen Zellen“ zeigen wohl eine gewisse Ähnlichkeit mit degenerierten Uebergangszellen ohne Granula, andere mit zerfallenden Myeloblasten oder großen pathologischen Lymphozyten, wie sie bei akuter lymphatischer Leukämie vorkommen. Es fehlt aber in dem Sektionsbefund die anatomische Begründung zu der Annahme, daß so verschiedene Abnormitäten vereint bei diesem einen Fall vorgekommen seien. Es wäre auch unverständlich, warum gerade diese degenerierten Formen von pathologischen Zellen ziemlich reichlich ins Blut gelangten und so wenig gut erhaltene. (In unseren Präparaten war nur ein Myelozyt nachzuweisen!)

4. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908. Veit & Co.
5. F. W. Zahn, Ueber Geschwulstmetastase durch Kapillarembolie. Virchows Arch. Bd. 117. S. 1.
6. M. B. Schmidt, Die Verbreitungswege der Carcinome usw. Jena 1903. Gustav Fischer.
7. Israel und Leyden, Berl. klin. Wochenschr. 1890. S. 231.
8. Nothnagel, Spez. Pathologie u. Therapie. Bd. 15. H. 2. (L. v. Schrötter, Erkrankungen der Gefäße. S. 540.) Wien 1901. Alfred Hölder.

(Im übrigen verweise ich auf die in den genannten Werken enthaltenen Literaturangaben.)

---