Das Uteruscarcinom und seine Metastasirung in Organe mit „innerer Secretion“.

Von

Dr. Heinrich Offergeld, Frankfurt S. M.

Von den Organen, denen wir im Haushalte des Körpers eine sogenannte „innere Secretion“ zuschreiben, sollen in vorliegender Abhandlung nur die secundären Tochtergeschwülste des primären Uteruscarcinomes in der Thyreoidea, den Nebennieren und Nieren abgehandelt werden. Von anderen Organsystemen, so z. B. der Hypophysis cerebri sind Carcinommetastasen beim Gebärmutterkrebs nicht bekannt, oder ich habe sie, wie die der Ovarien schon theils an anderen Orten beschrieben, theils werde ich es noch thun. Unsere Kenntnisse über die in Rede stehenden Metastasen sind noch höchst gering; eine Zusammenstellung einiger dieser Fälle befindet sich in der Dissertation von Willimski. Im Nachstehenden sollen die verschiedenen Beobachtungen, welche sich ganz zerstreut in der Litteratur vorfinden, gesammelt und der Versuch unternommen werden, an der Hand dieser Aufstellung zu einer Vertiefung unseres Wissens über diese Vorgänge zu gelangen, zumal wir uns die Metastasirung nicht mehr als einen einfachen embolisch-mechanischen Process vorstellen dürfen, sondern als der Ausdruck höchst eingreifender Veränderungen in den biologischen Functionen eines vom Carcinom befallenen Organismus. Es dürfte daher wohl das Verhalten derjenigen Organe ein ganz besonderes Interesse erwecken, von denen uns der gesunde und kranke Körper tagtäglich Beweise einer eigenen biologisch-chemischen Thätigkeit liefert.

Beginnen wir mit demjenigen Organe, dessen „innere Secretion“ am längsten bekannt ist, so beschäftigen uns zuerst

A. Die Metastasen in der Schilddrüse beim Uteruscarcinom.

Die Thyreoidea erkrankt metastatisch beim Uteruscarcinom nur äusserst selten, darin sind sich alle Autoren einig; besser als

viele Worte beweisen diese Thatsache einige wenige Zahlen; es sind im Ganzen überhaupt nur 7 Fälle dieser Kategorie bekannt, von welchen die meisten noch einer Zeit angehören, wo von einer rationellen Therapie keine Rede war; so fanden:

Albers-Schönberg aus den Sectionsprotokollen des Hamburger Krankenhauses in den Jahren 1823 bis 1893 unter 564 Uteruscarcinomen 1mal eine Metastase in der Thyreoidea = 0,18 pCt.; ferner Blau und Dybowski in dem Materiale des Berliner pathologischen Institutes aus den Jahren 1859—1880 bei insgesamt 202 Fällen von Uteruscarcinom 4mal, also in nur ca. 2 pCt. ein metastatisches Schilddrüsenkarzinom. Aber dass diese Zahlen viel zu hoch gegriffen sind, geht wohl am besten daraus hervor, dass in anderen grossen Statistiken überhaupt keine derartige Complication erwähnt wird; so schweigen sich z. B. Glockner und Heilmann vollständig über die Mitbetheiligung der Schilddrüse aus; beide verfügen über insgesamt 5000 Beobachtungen, wo also der Procentsatz ∞ wäre; man sieht daher, in einfachen Zahlen lässt sich das sekundäre Schilddrüsenkarzinom beim Gebärmutterkrebs gar nicht ausdrücken, wir müssen uns mit seiner enormen Seltenheit begnügen, die es wohl gerechtfertigt erscheinen lässt, die in der Weltliteratur bekannt gewordenen Fälle hier folgen zu lassen. Diese sind:

No. 1. Foerster:

52jähr. Carcinom bis tief in das Myometrium der Cervix und des Corpus; Carcinomknoten im Parametrium und in der Vagina: Schwellung aller Lymphdrüsen des Abdomens. Metastasen in beiden Mammæ, der Leber, der oberen Spitze des linken Lungenflügels und der Schilddrüse.

Alle diese Tumoren hatten den Bau eines medullären Carcinomes, am rechten Augenwinkel sass, wie die histologische Untersuchung bestätigte, ein canceroides Ulcus. Fraglich ist, ob das Uteruscarcinom primär ist.

No. 2. Blau:

Carcinoma corporis ulcerosum; carcinomatöse Infiltration der retroperitonealen Drüsen; Metastasen in den Lungen, im Gehirn, in der linken Nebenniere, der Schilddrüse; 6 Carcinomknoten im Jejunum; der Tumor in der Schilddrüse war kirschkerngross.

No. 3. Blau:

Carcinoma colli ulcerosum. Metastasen in beiden Lungen und im Rectum (wahrscheinlich infiltrirt). Hanfkerngrosses Carcinom der Schilddrüse.

No 4. Dybowski:

Carcinom des Uterus und der Vagina mit Ulcerationen; Metastasen in beiden Lungen und der Thyreoidea.

No. 5. Dybowski:

Cervixcarcinom mit carcinomatöser Infiltration aller Lymphdrüsen des Beckens; carcinomatöse Paraneuphritis; Struma gelatinosa carcinomatosa.

No. 6. Winkler:

48jähr. Portiocarcinom mit Perforation in Blase und Rectum; Schwellung aller Lymphdrüsen des Beckens, der Cysterna chyli und des Ductus thoracicus; Metastasen im linken Lappen der Schilddrüse.

Aus solch spärlichen Aufzeichnungen lassen sich natürlich keine grossen Schlüsse herleiten; immerhin besagen diese Zahlen doch wieder, dass besonders die unteren Partien des Uterus, wenn sie carcinomatös erkrankt sind, zu weitgehender Metastasirung eher neigen als das Corpuscarcinom; in 5 Fällen sass das Carcinom in der Portio und Cervix, nur 1mal im Corpus; dementsprechend dürfte auch das Alter der Frauen meist in der Zeit der Klimax liegen, jedoch fehlen darüber ebenso die Angaben, wie über die Zahl der vorangegangenen Entbindungen. Es ist auffallend, dass wir alle diese Beobachtungen den Aufzeichnungen der pathologischen Anatomen verdanken, woraus wohl geschlossen werden darf, dass in allen diesen Fällen das Carcinom zum Tode führte, und, da auch keine vorangegangenen therapeutischen Eingriffe erwähnt werden, so liegt die Vermuthung sehr nahe, dass es sich um inoperable Fälle gehandelt hat, wenigstens nach dem jeweiligen Indicationsstandpunkte. Diese Annahme gewinnt beträchtlich an Wahrscheinlichkeit durch eine Betrachtung der anderen bei der Autopsie erhobenen Befunde; wir haben es mit weit fortgeschrittener Neubildung zu thun, welche 2mal auf die Vagina und 1mal auf das Parametrium übergegangen war und in 2 weiteren Fällen eine Communication mit dem Becken und der Blase verursacht hatte; dagegen wird von einer Betheiligung des peritonealen Ueberzuges nichts berichtet. Ebenso finden wir eine sehr ausgedehnte carcinomatöse Erkrankung der benachbarten und entfernteren Lymphgebiete; es waren erkrankt:

Sitz des Tumor im Uterus	L y m p h d r ü s e n				
	iliacale	lumbale	retro- peritoneale	Cysterna chyli	Ductus thoracicus
Portio . . .	—	—	—	1	1
Cervix . . .	1	1	1	—	—
Collum . . .	2	2	2	—	—
Corpus . . .	—	—	1	—	—
Cervix-Corpus	1	1	1	—	—

Es ist hierbei allerdings auffallend, dass gerade in dem Falle, wo der Ductus thoracicus und seine Oeffnung im Peritonealraum

die Cysterna chyli carcinomatös erkrankt waren, sich in der Abdominalhöhle keine weiteren Knötchen befunden haben. Es treten aber in diesen 6 Beobachtungen die hämatogenen Tochtergeschwülste sehr in den Hintergrund. Diese sassen als echte

Sitz des Tumor im Uterus	Metastasen							
	Lunge	Leber	Gehirn	Haut	Neben- nieren	Rec- tum	Je- junum	paranephritisches Bindegewebe
Portio . . .	—	—	—	—	—	—	—	—
Cervix . . .	—	—	—	—	—	—	—	1
Collum . . .	2	—	—	—	—	1	—	—
Corpus . . .	1	—	1	—	linke	—	1	—
Cervix-Corpus	1	1	—	1	—	—	—	—

Demgegenüber behauptet aber Blau, dass das Uteruscarcinom nur bei allgemeiner Generalisirung auch die Schilddrüse befallt; diese Behauptung wird wohl auch zu Recht bestehen, wenn wir die metastatischen Carcinome der Thyreoidea bei anderen primären Herden zum Vergleiche heranziehen; es ist dann nur um so mehr zu bedauern, dass die Autoren so ungenaue und unvollständige Angaben über die anderen Metastasen ihres Falles gemacht haben. Ich will hier nur noch der interessanten Mittheilungen von Blau (Fall No. 2) gedenken, wo sich gleichzeitig eine Metastase in der Nebenniere fand (vergl. S. 149, 151, 173).

Ueber die Grösse der Metastasen macht nur Blau Angaben sie war je 1mal hanfkorn- und kirschkerngross; ob es sich in den anderen Fällen um grosse, knollige Tumoren gehandelt hat, die sofort durch ihre Grösse und Beschaffenheit auffielen, oder ob diese nur zufällig entdeckt wurden, ist durchaus ungewiss, weil jede Angabe über diesen Punkt fehlt; ebenso lässt sich aus Dybowski's Beschreibung nicht ersehen, ob das Carcinom in eine schon vorher bestandene gelatinöse Struma metastasirte, oder ob es durch sein massiges Wachsen die Thyreoidea so vergrösserte und durch Zerfall seiner centralen Partien eine gelatinöse Masse bildete.

Bei dem vollständigen Fehlen jeglichen klinischen Berichtes sind wir hinsichtlich der Symptome, die diese Tumoren machten, nur auf Vermuthungen angewiesen; die kleinen sind sicherlich symptomlos verlaufen, die grösseren machten Verdrängungserscheinungen und Compressionssymptome. Ob Ausfallserscheinungen vorhanden waren bei völliger Zerstörung der Drüse, wird nicht berichtet.

Was endlich den Weg der Metastasirung angeht, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass es sich um echte, hämatogene Tochtergeschwülste handelt, zumal von keinem Autor über das Anschwellen der supraclaviculären Drüsen und der am Halse und im Mediastinum gelegenen regionären Lymphdrüsen der Thyreoidea etwas berichtet wird. Sie sind entstanden durch localen Einbruch des Carcinomes in das geschlossene Gefässsystem an irgend einer Stelle nach den bekannten Untersuchungen von Goldmann und Hedinger, im Falle von Winkler wohl zweifelsohne durch Vermittlung des Ductus thoracicus. Die im Anschluss an ein Uteruscarcinom auftretenden Metastasen in der Schilddrüse stimmen also im Grossen und Ganzen hinsichtlich ihrer Seltenheit und Entstehungsart (Kaufmann) mit den bei den übrigen primären Carcinomen auftretenden Thyreoideametastasen überein.

Wesentlich besser sind wir orientirt über

B. Das secundäre Nebennierencarcinom beim Uteruscarcinom.

Der Grund hierfür mag in der topographischen Lage wenigstens zum Theil begründet sein; die Nebennieren sitzen kappartig den Nieren auf, und gerade diese sind es doch, deren Section nie unterlassen wird, da ihre Veränderungen ein grosses klinisches Interesse haben: sie werden selbst in den Fällen genau untersucht, wo nur die Autopsie der Bauchhöhle vorgenommen wird, während die Schilddrüse im letzteren Falle natürlich unbeachtet bleibt; ja sie wird auch oft bei der Nekropsie der Brusthöhle nicht weiter betrachtet, wenn nicht der Kliniker auf ihre Untersuchung drängt oder sie direct nachweislich verändert ist.

Zwar sind auch so nur einige wenige Fälle von secundärem Carcinom der Glandulae suprarenales beim primären Gebärmutterkrebs bekannt, aber diese wenigen sind genau beobachtet und beschrieben. Es finden sich in der Weltliteratur folgende 11 Fälle:

No. 1. Laserre:

62jähr. Medullarcarcinom des Collum uteri mit Uebergreifen auf das Corpus und die Vagina; carcinomatöse Schwellung aller Beckendrüsen; einzelne nussgrosse Metastasen auf der Oberfläche und im Parenchym der Lungen; 3 haselnussgrosse Knoten in der Milz.

An Stelle der linken Nebenniere sitzt ein faustgrosses Carcinom; im Centrum der rechten Nebenniere sitzt ein im Durchmesser $2\frac{1}{2}$ Zoll grosser carcinomatöser Knoten, während sich in der Rinde noch etwas typisches Nebennierengewebe findet.

Zu Lebzeiten bestand kein Addison.

No. 2. Virchow:

Alte Frau mit multiplen Erhabenheiten der Haut, welche sich als Carcinomknoten des Derma erwiesen. Carcinom der Cervix uteri bis zum Orificium internum reichend, äusserer Muttermund jedoch und Portio intact; multiple carcinomatöse Ulcerationen in der hinteren Vaginalwand. Carcinom in den Lymphgefässen der Adnexe und des Beckens; Metastasen in beiden Nieren und Nebennieren, die völlig durch das Carcinom zerstört waren. Die Haut des linken Oberschenkels war mit Carcinom infiltrirt und hatte den Oberschenkel halb flectirt und halb adducirt; es soll sich um lymphogenen Transport in die Haut des Oberschenkels handeln.

Zu Lebzeiten bestand keine Broncefärbung.

No. 3. Blau:

Der gleiche Fall unter A No. 2 beschrieben.

No. 4. Dybowski:

Cervixcarcinom mit Uebergreifen auf die Vagina; Metastasen in der linken Pleura, Leber, beiden Nieren und Nebennieren sowie im rechten Oberschenkel.

No. 5. Dybowski:

Carcinom des Collum und Corpus uteri: Schwellung der meseraischen und axillaren Drüsen. Metastasen in beiden Mammae, der Leber, Milz, Lungen, in beiden Ovarien und Nebennieren; multiple carcinomatöse Excrescenzen der Haut.

No. 6. Dybowski:

Carcinoma ulcerosum der Cervix mit Uebergang auf Corpus und Vagina; Metastasen in beiden Lungen, dem Myocard und beiden Nebennieren.

No. 7. Habermann:

66jähr. Collumcarcinom; Metastasen in der Pleura, Leber, Milz, verschiedenen Wirbelknochen und im linken Os petrosum, sowie in der Dura mater. Carcinomatöse Infiltration aller abdominalen Drüsen.

Histologisch überall alveoläres Carcinom.

Zu Lebzeiten nur Symptome von Seiten des oberen Rückenmarkes und des Facialis.

No. 8. Hofmeier:

Vor einigen Jahren vaginale Totalexstirpation wegen Uteruscarcinom mit Zurücklassung der Ovarien; bei der Section fand sich kein Recidiv, dagegen auf der linken Seite eine Drüse am Foramen obturatorium, welche den Ureter vor seinem Eintritte in die Blase comprimirt; die Ovarien waren frei von Carcinom; eine Metastase sass in der linken Nebenniere, vom gleichem histologischen Bau wie der Uterustumor.

No. 9. M. B. Schmidt:

37jähr. Cervixcarcinom, welches vaginal exstirpirt wurde; gestorben nach 5 Monaten; bei der Autopsie fand sich ein ausgebreitetes Carcinom im Lymphsystem des Beckens. Metastasen in mehreren Rippen, Wirbelkörpern, im Brust-, Darm- und Kreuzbein; in der linken Nebenniere sass ein erbsengrosses Knötchen; histologisch fand sich auch Carcinom in den feinsten Gefässen der Lungen.

Aus diesen spärlichen Mittheilungen geht besser als aus vielen Worten die Seltenheit der secundären Nebennierencarcinome beim

Uteruscarcinom hervor; daran ändert auch Nichts die relative Häufigkeit dieser Befunde aus dem Berliner Institute in den Jahren 1859—1880, da Blau und Dybowski über 4 Fälle bei insgesamt 202 Sectionen von Uteruscarcinom berichten — also ca. 2 pCt.; das ist reiner Zufall, der sich nicht mit dem Fortschreiten unserer therapeutischen Leistungen erklären lässt, weil in vielen anderen grossen Statistiken des vorigen Jahrhunderts — ich erwähne die von Lever, Gusserow, Dittrich-Kiewisch und Wagner — sich diese Metastasen nicht finden. Die einzigen Autoren, welche noch diese Complication erwähnen, sind Albers-Schönberg und Feilchenfeld; ersterer fand im Hamburger Sectionsmateriale in 60 Jahren bei 564 verwerthbaren Fällen 1 Metastase in den Nebennieren (0,18 pCt.), letzterer veröffentlichte aus dem Krankenhause Berlin „Am Urban“ unter 45 Uteruscarcinomen während der Jahre 1895—1900 ebenfalls einen Fall (2,2 pCt.). Aber diesem „gehäuften“ Vorkommen stehen auch wieder sehr grosse Statistiken, wie die im vorigen Capitel erwähnten, entgegen, wo sich überhaupt keine derartige Metastase erwähnt findet; man sieht also der Procentsatz des secundären Carcinoms in der Nebenniere lässt sich bislang nicht direct in Zahlen ausdrücken.

Es sei jetzt versucht aus obigen Fällen einige Schlussfolgerungen zu ziehen. Auch bei diesen Tochtergeschwülsten ist als Lieblingssitz des primären Carcinomes in ganz hervorragender Weise die Cervix uteri betheiligt, welche 7 Mal carcinomatös erkrankt war; in nur einem Falle sass der Primärtumor im Corpus uteri; die Bevorzugung des unteren Gebärmutterabschnittes ist also ganz augenfällig; dem entsprechend ist auch, so weit die Autoren über diesen Punkt überhaupt Angaben machen, das klimakterische Alter der Erkrankten überwiegend.

Im Gegensatz zu den Uteruscarcinomen, welche in der Thyreoidea Metastasen setzten, scheint es sich bei den in die Nebennieren metastasirenden Carcinomen nicht allein um inoperable Fälle zu handeln; wir finden zwar im Ganzen bei 4 der Collumcarcinome ein Uebergreifen auf das vaginale Gewölbe und in einem weiteren Falle eine Mitbetheiligung des Corpus uteri, allein der peritoneale Raum blieb verschont, und ganz besonders fand sich in keinem Falle eine Perforation in die benachbarten Organe. Dem gegenüber können wir wohl behaupten, dass selbst trotz des Uebergreifens auf die Vagina, dennoch diese Fälle der Mehrzahl nach einer radicalen Therapie wohl zugänglich gewesen wären; diese Vermuthung

gewinnt sehr an Wahrscheinlichkeit, wenn wir uns die beiden letzten Mittheilungen von Hofmeier und M. B. Schmidt anschauen, wo der Kliniker auch therapeutisch eingegriffen hat; selbst bei der vaginalen Uterusexstirpation gelang es Hofmeier die Frau ein paar Jahre lang recidivfrei zu erhalten, wir müssen also wohl annehmen, dass es sich hier sicher nicht um ein weit vorgeschrittenes Carcinom gehandelt hat.

Bedenken wir, dass es sich in allen diesen Fällen um Sectionsberichte handelt, also um schliesslich letal verlaufende Fälle, so muss uns Wunder nehmen, dass wir nicht eine viel weiter ausgedehnte Bethheiligung der Lymphdrüsen auffinden. Dieser Befund spricht auch wieder dafür, dass das metastatische Nebennierencarcinom schon relativ frühzeitig auftritt, jedenfalls meist eher als bis weitgehende Wucherung in der Umgebung und Infiltration der Lymphwege stattgefunden hat. Die Lymphdrüsen waren in folgender Weise erkrankt.

Sitz des Carcinoms im Uterus	Zahl	Lymphdrüsen						
		ilia-cale	lum-bale	retro-periton.	mesen-teriale	axil-lare	Drüse am l. Foram. obbur.	
Cervix . . .	3	1	1	1	1	—	—	—
Collum . . .	2	1	1	1	—	—	—	1 × fehlt
Corpus . . .	1	—	—	1	—	—	—	—
Collum-Corpus	2	—	—	—	1	1	—	1 × fehlt
Unbestimmt .	1	—	—	—	—	—	1	—

In auffallendem Gegensatz zu dieser wenig reichen Drüsenbetheiligung, besonders der entfernt gelegenen, steht die Reichhaltigkeit der hämatogenen Metastasenbildung; es fanden sich nämlich secundäre Knoten und Infiltrate in:

[illegible]

Diese wenigen Zahlen sprechen Bände! Alle diejenigen Uteruscarcinome, welche überhaupt einmal, wenn auch indirect in die Nebennieren metastasiren, sind von Hause aus, aus irgend einem Grunde „höchst maligne“ angelegt; sie neigen von Natur aus zu Extravaganzen; sie bevorzugen, wie die Sarkome, den hämatogenen Weg und kümmern sich herzlich wenig, wie ihre Schwestertumoren das thun, um das ihnen congeniale Lymphsystem. Daher auch die wenig guten Operationsresultate; man kommt selbst bei frühzeitigem Eingreifen für diesen speciellen Fall doch schon zu spät, weil, wie ich mich ausdrücken möchte, das Carcinom sich schon jetzt „in statu generalisationis“ befindet, und es an irgend einer Stelle in das geschlossene Gefäßsystem eingebrochen ist. Das sind dann eben Carcinome, die schon in ihrer allerersten Lebensperiode den später genauer zu besprechenden deletären Einfluss auf den Gesamtorganismus ausüben; ihnen gegenüber ist jede, selbst die radicalste und frühestens einsetzende Therapie machtlos, da sie erst erfolgen kann, wenn dieses Carcinom Symptome macht und es inzwischen schon zu irreparablen Organveränderungen gekommen ist. Korteweg und Boas, ersterer für das Carcinom der Mamma, letzterer für das des Intestinaltractus haben gezeigt, dass gerade diejenigen Carcinome die beste Prognose eröffnen, welche erst geraume Zeit nach ihrem Entstehen operirt werden, am schlimmsten sind diejenigen, welche sofort mit so stürmischen Symptomen einsetzen, dass die Kranken Hülfe nachsuchen. So paradox es klingen mag, die erst spät operirten Carcinome liefern ein günstigeres Ergebniss. Mit diesen Verhältnissen haben wir auch beim Krebs der Gebärmutter zu rechnen. Jedem sind Fälle begegnet, wo ein scheinbar noch im Beginn sitzendes Carcinom sehr bald recidivirte und Metastasen machte; nach dem vorhin Gesagten scheint es keinem Zweifel zu unterliegen, dass zu den „galoppirenden“ Uteruscarcinomen gerade diejenigen zu rechnen sind, welche in die Nebennieren metastasiren.

Im Uebrigen finden wir in ganz besonderer Weise, wie auch sonst bei den Metastasen der Abdominalcarcinome die Leber und Lungen betheiligt, dann kommen auffallend häufig die Tochtergeschwülste in den Nieren und im hämatopoetischen Systeme, über deren Ursachen erst später (s. S. 166 u. 169 ff.) berichtet wird. Durch vorliegendes Material wird jedenfalls Kaufmann's Ansicht, dass man häufig der Coincidenz von Carcinom der Nebennieren und des Ge-

hirns begegne, nicht gerade gestützt; finden wir unter allen diesen verwertheten Beobachtungen nur das eine Corpusearcinom, welches secundäre Knoten ausser in die Nebennieren auch in das Gehirn und die Dura mater setzte; ich muss jedoch auch hier wieder die grössere Beweiskraft des Materiales von Kaufmann anerkennen, da dieses nach einheitlichen Gesichtspunkten in Jahren zusammengetragen wurde, während es sich bei vorliegenden Fällen nur um casuistische Mittheilungen handelt.

Einer besonderen Erwähnung thue ich noch des Falles von Hofmeier, wo in Jahren nach der vaginalen Exstirpation des Uterus sich ein Carcinomrecidiv in einer Drüse am linken Foramen obturatorium bildete, welches den Ureter kurz vor seinem Eintritte in die Blase comprimirte.

Was nun die Metastasen selbst angeht, so wird in nur 3 Fällen berichtet, dass sie histiologisch mit dem Primärtumor übereinstimmen; es handelte sich stets hierbei um das alveoläre Carcinom; ihre Grösse war indessen sehr wechselnd, sie schwankte von der einer Erbse bis zur Faustgrösse. Dagegen bietet wieder die Seite, auf welcher die befallenen Organe sassen, einige Besonderheiten; es ist auffallend, dass in allen 9 Fällen die linke Seite erkrankt war, während wir keinen einseitigen, rechtsseitigen Knoten finden; letztere ist nur dann ergriffen, wenn in beiden Seiten Metastasen sitzen. Die Ursache hierfür dürfte wohl in rein physikalischen Gründen liegen, da wir die biologische Thätigkeit der Nebennieren nicht nach den verschiedenen Seiten sondern können. Die metastatischen Nebennierencarcinome sind, wie schon erwähnt, hämatogenen Ursprunges, und da ist es wegen des anatomischen Verhaltens leichter, dass eine Embolie in der linken als rechten erfolgt. Die Nebennieren beziehen nämlich ihr Blut aus drei Gefässen: die oberste Arterie geht von der Art. phrenica inf. direct in das Organ hinein, die mittleren entspringen meist 2—3 an der Zahl direct aus der Aorta, die unterste geht von der Arteria renalis ab; nach Toldt geht auf der rechten Seite die Arteria suprarenalis media in einem dünnen Stämmchen aus der Aorta hervor, und theilt sich erst im weiteren Verlaufe kurz ehe sie in dieses Organ eintritt in ihre 3 Hauptäste. Dann ist es natürlich erklärlich, dass der losgerissene Embolus leichter in die linke Seite fährt, da ihm hier mehr Wege zu Gebote stehen als auf der anderen. Im Allgemeinen hat jedenfalls Blau, wie ein Blick auf obige Tafel lehrt, mit seiner Behauptung Recht, dass sich Meta-

stasen in den Nebennieren nur bei allgemeiner Generalisirung finden.

Was nun zuletzt die klinischen Symptome angeht, so sind wir darüber, da fast alle diesbezüglichen Mittheilungen von den Pathologen stammen, leider völlig im Unklaren. Es scheint, dass alle diese Metastasen als „Nebenbefunde“ bei den Nekropsien erhoben wurden. Es kann uns das natürlich nicht wundern, da wir auch heute noch ausser Stande sind, eine nur einseitige Nebennierenerkrankung sicher zu diagnosticiren. Erst der typische Symptomencomplex des „Morbus Addisonii“, bestehend in abnormer Pigmentirung der Haut im Gesichte, auf dem Handrücken, in der Achselhöhle, an den Genitalien und der Mamilla, im Verein mit fortschreitender Anämie und Myasthenie, sowie psychischen und nervösen Störungen, setzt uns in die Lage, eine Affection der Glandulae suprarenales zu vermuthen, die dann meist doppelseitig sitzt, und für gewöhnlich das mittlere Mannesalter befällt. Soweit sich überhaupt Mittheilungen über diesen Punkt finden, hebt Virchow in seiner Beschreibung allein hervor, dass sich kein Addison'sches Zeichen am Cadaver befunden habe; Laserre erwähnt auch ausdrücklich das Fehlen jeglicher Verfärbung, allerdings waren diesem Autor die Symptome der Broncekrankheit noch gänzlich unbekannt, da erst 1855 Addison zum ersten Male die nach ihm benannte Krankheit beschrieb. Dazu kommt aber noch, dass im letzten Falle in der rechten Nebenniere noch intactes Rindengewebe vor, und wir bis heute noch nicht wissen, ob die Erkrankung der Mark- oder Rindensubstanz der Nebenniere die charakteristischen Erscheinungen macht. Auf diesen Punkt wird später noch einmal wegen seiner Wichtigkeit näher eingegangen. Wir können also sagen, dass die Metastasen in den Nebennieren sich bislang nicht durch charakteristische Symptome verrathen haben, sondern zufällig bei der Autopsie entdeckt wurden.

C. Das metastatische Nierencarcinom bei Uteruscarcinom.

Es wird wohl vielerorts Befremden erregen, wenn ich die Nieren zu denjenigen Organen rechne, denen eine „innere Secretion“ zukommt. In gesunden Tagen ist auch hiervon relativ wenig zu merken, sobald jedoch durch irgend eine Ursache eine Erkrankung dieser Organe auftritt, erfolgt in Folge Unterganges und Einschmelzung von Nierengewebe eine Erzeugung fermentartiger Gifte,

die durch ihre Wahlverwandschaft zu einer Verkettung an bestimmte Zellen und ihre Substanzen führen. Diese Gifte, von Ascoli Nephrolysine genannt, wirken nicht allein auf andere Organe, sondern auch ganz besonders auf die Nieren selbst ein. Da nun im Verlaufe eines Uteruscarcinoms meist in allen Fällen eine Betheiligung der Nieren stattfindet, die von einzelnen Autoren als directe Todesursache angesprochen wird, so haben wir mit der Thatsache zu rechnen, dass albuminoide Körper als die Producte der inneren Secretion gebildet werden und ihren Einfluss auf die Metastasirung geltend machen können. Näheres über diese Cytotoxine findet sich im XI. Kapitel von Ascoli's Monographie.

Wenn auch bei Uteruscarcinomen sich das secundäre Carcinom in den Nieren häufiger findet, als in den bislang besprochenen Organen, so ist dennoch sein Vorkommen noch immer selten. Zunächst seien die Autoren erwähnt, die über ihre Fälle keine näheren Angaben machen.

Sibley: fand unter 44 Fällen von Uteruscarcinom 1mal eine Metastase in der Niere; er giebt nicht an, ob ein- oder doppelseitig = 2,27 pCt.

Müller: bei 65 Sectionen von Uteruscarcinomen 1mal doppelseitiges, secundäres Nierencarcinom = 1,54 pCt.

Albers-Schönberg: Unter 564 Fällen 10mal diese Metastasen, also in 1,8 pCt.

Sänger-v. Herff: Unter 384 Uteruscarcinomen in 3,8 pCt. Nierenmetastasen = 15 Metastasen.

Feilchenfeld: 1 metastatisches Nierencarcinom (doppelseitig) unter 45 Fällen = 2,27 pCt.

Richelmann: Unter 86 Fällen 1 doppelseitiges Nierencarcinom = 1,16 pCt.

Dann wären noch hinsichtlich des Procentsatzes zu erwähnen die später genauer zu beschreibenden Mittheilungen von Dittrich-Kiwisch und Wagner; beide Autoren fanden je eine Metastase bei 50 bzw. 60 Sectionen, also in 1,67 bzw. 2,0 pCt.

Fassen wir alle diese Zahlen zusammen, so berichten die verschiedenen Gewährsmänner über im Ganzen 1298 Autopsien bei Uteruscarcinom mit insgesamt 31 Metastasen in den Nieren; also das macht 2,39 pCt. Wir finden bei diesen Metastasen wieder das gleiche Verhalten wie auch früher; sie werden mit dem Fortschritte unserer therapeutischen Eingriffe seltener, daher das relativ häufige

Vorkommen bei den älteren Autoren und die Seltenheit, mit welcher man ihnen in den neuen Mittheilungen begegnet.

Die übrigen casuistischen Mittheilungen sind:

No. 1. Dittrich-Kiwisch:

Funduscarcinom mit Uebergang auf Blase und Rectum. Metastasen in beiden Ovarien, im Peritoneum, den Lungen und der linken Niere.

No. 2. Wagner. Fall (No. XXXI):

Carcinom des Collum mit Uebergreifen auf die Vagina; Carcinom der retroperitonealen Drüsen und der rechten Niere in der Rinde.

No. 3. Virchow:

Cf. B. No. 2. S. 149.

No. 4. Blau:

Corpuscarcinom, ulcerirtes, mit Perforation; Metastasen in den Nieren; Schwellung in den retroperitonealen Drüsen.

No. 5. Blau:

Carcinoma colli et corporis metastatic.; Carcinom des Peritoneum, der Vagina, der Nieren und der Nierenbecken, der beiden Tuben und des rechten Ovarium; carcinomatöse Lymphangitis der Lungen; Schwellung aller abdominaler Drüsen.

No. 6. Dybowski:

Cf. B. No. 3, S. 145 u. 149.

No. 7. Dybowski:

Carcinom der Cervix und Vagina; Metastasen in beiden Pleuren, Nieren, Leber, Nebennieren und im rechten Oberschenkel.

No. 8. Dybowski:

Carcinom des Uterus und der Vagina; carcinomatöse Peritonitis; Schwellung aller Lymphdrüsen; Metastasen in beiden Lungen und der linken Niere.

No. 9. Dybowski:

Carcinoma ulcerosum colli et vaginae; Metastasen in der Lunge und der rechten Niere.

No. 10. Dybowski:

Cf. A. No. 5. S. 145.

No. 11. Goodhart:

26jähr. Linksseitige Ovariectomie wegen Carcinom; nach 4 Wochen gestorben; bei der Section fand sich ein Adenocarcinom des Fundus uteri mit Metastasen im zurückgelassenen rechten Ovarium, im Ileum, der Leber und einer (welcher?) Niere. Als Nebebefund Tbc. der Lungen und Pleuren.

No. 12. Hosch:

49jähr. Carcinom des Collum und der Blase; Metastasen in multiplen Schädelknochen und der Dura, in der Leber und beiden Nieren. Schwellung aller Unterleibsdrüsen.

No. 13. Williams (Fall No. XXX):

63jähr. Corpuscarcinom mit Metastasen in den Lungen, Pleuren, Leber (auf der Serosa und im Parenchym) 3 Knoten in der rechten Niere, sonst war das Organ gesund.

Histologisch stimmten die Tumoren überein.

No. 14. Hilgenstock (Fall No. XXII):

52jähr. Collumcarcinom mit Uebergreifen auf die Vagina. Metastasen in beiden Ovarien, multiple Knoten auf der Serosa der Intestina mit Ausnahme der Milz; in beiden Nieren multiple, linsengrosse Tumoren, ebenso auf der abdominalen Zwerchfellfläche.

No. 15. Winkler:

52jähr. Portiocarcinom; Schwellung aller Drüsen des Beckens, des Thorax und des Ductus thoracicus. Metastasen am unteren Nierenpol (welche Seite?) und in der Spitze der Zunge.

No. 16. Lomer:

44jähr. Vor einem Jahre vaginale Uterusexstirpation wegen Portiocarcinom. Metastasen in den Ovarien, Nieren, in der Leber, im Oberschenkel und Gehirn.

No. 17. Wernich:

34jähr. Funduscarcinom; rechtes Ovarium faustgross; Metastase im Rectum und der linken Nierenkapsel. Histologisch handelt es sich bei allen Tumoren um Gallertcarcinom.

Versuchen wir diese Befunde zu verwerthen! Was zunächst den Sitz des primären Uteruscarcinoms angeht, so finden wir bei diesen Metastasen eine auffallende Betheiligung der Corpuscarcinome; von den 17 werthbaren Einzelbeobachtungen sassen in:

der Portio	2 Fälle
„ Cervix	3 „
dem Collum	4 „
„ Corpus	5 „
Collum-Corpus	2 „
Unbestimmt	1 Fall.

Das Ueberwiegen des oberen Theiles der Gebärmutter springt nach diesen Zahlen direct in die Augen.

Die Mehrzahl der in die Nieren metastasirenden Uteruscarcinome war in ziemlich weit vorgeschrittenem Stadium, jedenfalls war die Erkrankung local und regionär ausgedehnter als bei denjenigen, welche in die Nebennieren Tochtergeschwülste setzten; wir finden je 1 mal Perforation in die Peritonealhöhle und Ergriffensein des Rectum, jedoch ohne Fistel; in 2 Fällen war das Carcinom auf die Blase übergegangen und 5 mal war die Vagina mit carcinomatös erkrankt. Auf dem Peritoneum sassen in 2 Fällen multiple carcinomatöse Eruptionen, und 1 mal fand sich eine Perforationsperitonitis; in wieder zwei weiteren Beobachtungen kam es zur carcinomatösen Peritonitis.

Ueber die Drüsenverhältnisse giebt uns folgende Tabelle Auskunft; es waren carcinomatös:

Sitz im Uterus	L y m p h d r ü s e n						
	iliacale	lumbale	retro- peritoneale	in- guinale	Ductus thoracicus	mesen- teriale	axil- lare
Portio	1	1	1	—	1	—	—
Cervix	1	1	1	—	—	—	—
Corpus	—	1	1	—	—	—	—
Collum	—	—	1	—	—	—	—
Collum-Corpus	1	1	1	1	—	1	1

Entfernte Metastasen fanden sich:

Sitz im Uterus	Lunge	Leber	Ovarien	Nebennieren	Thyreoidae	Pleura	Milz	Knochen	Gehirn	Dura	Haut	Serosa	Diaphragma	Muskel	Mamma
Portio	—	1	1	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	1	—
Cervix	—	1	1	2	1	1	—	1	—	—	1	—	—	—	—
Corpus	2	2	3	—	—	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—
Collum	1	3	2	—	—	—	—	1	—	1	—	2	1	—	—
Collum-Corpus	2	1	2	—	—	—	1	—	—	—	1	1	—	—	1
Unbestimmt . .	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Wir finden in dieser Tabelle die interessante Thatsache, dass nicht, wie in den meisten anderen Fällen, die Lunge und Leber der Hauptsitz für die Metastasen abgibt, sondern sie finden sich ganz besonders in den Ovarien; diese Thatsache zu erklären, reicht das häufige Vorkommen von Corpuscarcinom nicht aus; ganz abgesehen davon, dass hierbei auch der lymphogene Weg in Frage kommt; wir müssen hier an biologische Verwandtschaft denken. Andererseits beweist die immerhin stattliche Anzahl von Organmetastasen, dass sich das secundäre Nierencarcinom beim Gebärmutterkrebs erst dann findet, wenn es zu einer allgemeinen Generalisation kommt, wenn also der Fall im Begriff steht durch allgemeine Metastasirung inoperabel zu werden.

Sehen wir uns jetzt die Metastasen selbst an, so werden über ihre Grösse keine Angaben gemacht, diejenigen über ihre Zahl sind ebenso dürftig. Dagegen lauten die Berichte über ihren Sitz wieder vollständig; 12 mal sass der Tochterknoten im Nierenparenchym, 3 mal in der Rindensubstanz und je 1 mal war die Kapsel und das Becken befallen; in den meisten Fällen sass die Metastase doppelseitig (8 mal), 4 mal war die linke, 2 mal die rechte Seite

erkrankt; nur zwei Autoren geben den Sitz nicht genauer an. Eine ganz geringe Bevorzugung der linken Seite ist somit zu verzeichnen, jedoch kann das auch Zufall sein.

Besonders hervorzuheben ist Fall No. 10 von Dybowski, wo die Metastase nicht in der Niere direct sass, sondern in dem bindegewebigen Lager um sie herum.

Was nun die Wege angeht, auf welchen diese Metastasen entstehen, so dürfte wohl für alle nur der hämatogene in Betracht kommen. Zwar könnte es für sehr viele Fälle wohl den Anschein erwecken, als seien sie durch directes Uebergreifen von den carcinomatös erkrankten lumbalen und retroperitonealen Lymphdrüsen ergriffen worden, da ja bekanntlich diese Drüsen theils am unteren Pol, theils am Hilus der Niere gelagert sind. Von diesem Modus kann jedoch keine Rede sein, denn dann müsste zuerst die Kapsel, dann die Rinde und erst zuletzt das Parenchym ergriffen werden, wir jedoch finden die meisten Tochtergeschwülste im Parenchym sitzen, sich eng an den Verlauf und Ausbreitungsbezirk der Gefässe haltend. Dazu kommt noch, dass einerseits die Erkrankung der Lymphdrüsen eine wenig ausgedehnte ist, während anderseits sehr viele Organmetastasen in entfernten Körpertheilen zu verzeichnen sind. Nach alledem kann an dem hämatogenen Ursprunge dieser Metastasen wohl nicht gezweifelt werden.

Soweit sich Aufzeichnungen finden, stimmten die primären und metastatischen Geschwülste in ihrem histologischen Bau überein.

Irgend welche klinischen Symptome scheinen die Metastasen nicht verursacht zu haben; es werden jedenfalls keine von den Autoren erwähnt. Ich erinnere mich nur eines bislang noch nicht veröffentlichten Falles, wo einige Zeit nach der abdominalen Total-exstirpation die Kranke mit Urinbeschwerden wiederkam und eine erneute Operation eine inoperable in der rechten Niere nahe dem Hilus gelegene Metastase aufdeckte, welche den Ureter kurz vor seinem Ursprunge comprimirte. Es wird nicht erwähnt, dass je einmal in viva die Diagnose richtig gestellt, oder auch bloss vermuthet wurde; demgemäss scheinen sie als Nebenbefunde bei der Autopsie erhoben zu werden.

Am Schlusse dieses Capitels seien noch die Ansichten anderer Autoren erwähnt; dass die Nierenmetastasen hämatogenen Ursprungs sind, bezeugen Kaufmann und Willimski; letzterer lässt aber ausser der arteriellen Embolie auch den retrograden Transport ja selbst den retrograden lymphogenen Weg zu. Kaufmann verlegt

bei allen metastatischen Nierencarcinomen ihren Lieblingssitz in die Rindensubstanz, wo nach Thoma die Verengerung der arteriellen Strombahn ein prädisponirendes Moment schafft. Dass beim Uteruscarcinom die secundären Geschwülste in den Nieren selten sind, hat schon Wagner in seiner Monographie hervorgehoben, ebenso die Thatsache, dass man ihnen meist bei allgemeiner, weitgehender Generalisation begegnet.

D. Biologie der Metastasen.

Wenn auf irgend eine Weise das Carcinom in das geschlossene Gefässsystem hineingebrochen ist, so ist die Grundbedingung für das Entstehen der echten Tochtergeschwülste gegeben; die Metastasenbildung gehört also zu der deuteropathischen Symptomengruppe, sie setzt einen primären gleichgearteten Herd voraus. Bei dem schrankenlosen Wachsen der Carcinome ist wohl stets hinreichend Gelegenheit geboten zur embolischen Verschleppung von Zellcomplexen durch das kreisende Blut, es lehrt aber die klinische Erfahrung, dass hämatogene, entfernte Metastasen hierbei lange nicht so häufig auftreten, als sich nach obiger Thatsache vermuthen liesse. Im Allgemeinen bevorzugt das Carcinom zu seinem Weiterwachsen mehr die Lymphgefässe, während die Sarkome bei ihrer Entstehung sich enger an den Blutgefässapparat anschliessen; vielleicht offenbaren sich, um mit Borst zu reden, schon hierin tiefere chemisch-physikalische Beziehungen, „indem die Sarkomzellen als Bindegewebszellen die dem Blutstrom zugekehrte Fläche, die Carcinomzellen als Epithelien die entgegengesetzte Fläche der Ernährungsterritorien aufsuchen; sitzen ja doch schon normaler Weise echte Epithelien niemals den Blutgefässen direct auf. Hierzu erinnere man sich, dass viele epitheliale Parenchyme physiologischer Weise in den Lymphräumen stecken. Man hat vielleicht etwas Aehnliches ausdrücken wollen, wenn man sagte, dass die Sarkomzellen das ihnen congeniale Bindegewebe leichter durchwüchsen als die nicht verwandten epithelialen Carcinomzellen“. Wie lässt sich nun dieser Widerspruch zwischen der theoretischen Häufigkeit und der thatsächlichen Seltenheit der Metastasen erklären? Wir müssen mit der Thatsache rechnen, dass im Körper embolisch verschleppte Elemente zu Grunde gehen können; für normale, also nicht pathologisch veränderte Zellen, für physiologisch thätige bildet das die Regel; in Folge Quetschung verschleppte Leberzellen, oder nach Erschütterungen und Fracturen embolisch fortgerissene Zellen des

Knochenmarks, ferner Placentarriesenzellen, die losgelöst sind, werden fast ausnahmslos vom gesunden Organismus unschädlich gemacht, indem sie einer Auflösung anheimfallen. In einem erheblich grösseren Maasse entgehen diesem Schicksale die embolisch verschleppten Tumorzellen, wiewohl es ganz besonders nach den schönen Untersuchungen von M. B. Schmidt gar keinem Zweifel mehr unterliegen kann, dass auch von ihnen die allermeisten vom Organismus gemolcht werden; er fand, dass schon nach kurzem Bestande in den thrombosirten Gefässen die Tumorzellen ihr Wachsen einstellen und allmählich zerfallen; der Thrombus wird organisirt nach den bekannten Gesetzen, enthält jedoch keine neoplastischen Zellen mehr.

Demgemäss zeichnen sich die embolisch verschleppten Geschwulstzellen keineswegs durch eine übermässige Proliferationsfähigkeit aus, sondern sehr viele finden die zu ihrer Ernährung nöthigen Vorbedingungen nicht und gehen zu Grunde; diese Zellen sind also ziemlich hinfällig; sie sind auf ihren eigenen Reservorrath angewiesen bis in den secundär befallenen Organen durch Wucherung des Bindegewebes und Proliferation der Gefässchen sich ein Stromagewebe für ihre weitere Entwicklung ausgebildet hat, da meist keine gleichzeitige Verschleppung von Stroma erfolgt, diese jedenfalls keineswegs erfolgen muss. Dazu kommt nun, dass die Tumorzellen durch ihr Wachsthum unter abnormen Bedingungen sich Verhältnissen angepasst haben, welche von der Norm abweichen; so müssen die Carcinomzellen stets einen gewissen Hungerzustand durchmachen, weil sie in viel weniger engen Beziehungen zu den Blutgefässen stehen als normale Epithelien; diesem Zustande müssen erst recht die Metastasen sich anpassen, daher erklärt sich allein hieraus schon das häufigere Zugrundegehen von Zellen.

Andererseits muss es Bedingungen geben, die den embolisch verschleppten Zellen ihr Fortkommen ermöglichen; dass nur gesunde, wucherungsfähige Carcinompartikelchen in hinreichender Zahl verschleppt werden, setze ich dabei als *conditio sine qua non* voraus. Aber dieses allein genügt nicht; schon Cohnheim und Maas, die experimentell in die Blutbahn eingeführte Gewebstücke anheilen sahen, betonten, dass „physiologische Widerstände dabei in Fortfall kommen müssen“ d. h. der Organismus muss die Fähigkeit verloren haben, das Nichtbrauchbare zu eliminiren. Dem entsprechend wird von Borst das Hauptaugenmerk auf die durch

den primären Tumor angerichteten Schäden im Organismus gelenkt, wodurch er dem embolisch verschleppten Tumormateriale weniger Widerstand leistet; so kommt es auch, dass der Körper erst spät von Metastasen heimgesucht wird, obschon die losgelösten Zellen schon viel früher in die Blutbahnen gelangen. Sehr eingehend sind die in Rede stehenden Verhältnisse von Lubarsch studirt worden. Neben der schon oben erhobenen Forderung, dass ein Ueberschuss von vollkräftigen Zellen vorhanden sein muss, oder dass stets neue Nachschübe von embolischem Materiale stattfinden, betont er mit allem Nachdruck, dass „die normale Resorptions- und Zerstörungsfähigkeit des Organismus eingeschleppten Tumorzellen gegenüber geschädigt sein müsse, ehe Metastasen entstehen“; die Schutzkräfte des Organismus aber erlahmen durch intercurrente Krankheiten und die Zerfalls- und Stoffwechselproducte des Tumors selbst; auch Lubarsch hebt ausdrücklich die Möglichkeit hervor, dass trotz Kreisens „virulenter“ Tumorzellen im Blute keine Metastasirung erfolgt. Dieser Grundgedanke zieht sich wie ein rother Faden durch die Lehre von der Metastasenbildung. Samuel sprach von den „chemisch-corrosiven Eigenschaften, die den embolisch verschleppten Tumorzellen in hohem Grade eigen sind“; Virchow beschuldigte „infectirende oder katalytische auf das Gewebe einwirkende Säfte“, oder befruchtend einwirkende, körperliche Elemente (Gussenbauer Körnchen). Langerhans dachte an Zellen und Säfte, durch diese würden die „ortsangehörigen Zellen befruchtet wie das Ei vom Sperma und zur Proliferation angeregt“, Cohnheim jedoch schloss diese wegen der Nichtbetheiligung des Knorpels an den metastatischen Processen aus.

Alle diese Autoren haben das Secundäre für das Primäre erachtet; so wichtig für das Zustandekommen der Metastasen die „Umstimmung“ des Organismus auch immer ist, die eine Grundbedingung ist das Kreisen losgerissener Tumorthteile im Gefässsystem, diesen selbst aber kommt, wie sich aus ihrer Histiogenese ergibt, keine infectirende Wirkung zu, sondern sie wirken nur dauernd chemotactisch im Gewebe und regen daher mächtig die Gefässproliferation an (Borst, Ribbert). Wir müssen heute anerkennen, dass beide Factoren gleich wichtig sind; beide müssen zeitlich zusammenreffen, sonst ist die Metastasenbildung ausgeschlossen; es müssen voll „virulente“ Tumorzellen in hinreichender Anzahl im Blutstrom kreisen und der Körper muss so „disponirt“ sein, dass er diesen das Haften und ihre Weiterentwicklung in den Organen gestattet.

Ersterer Grundbedingung ist meist schon in frühester Entwicklungszeit der Geschwulst Rechnung getragen; durch die Art und Weise ihrer Ausbreitung, durch das expansive und infiltrierende Wachstum gelangen schon sehr früh Tumorzellen in die Blut- und Lymphbahnen; vielleicht mag dabei unterstützend die von einzelnen Forschern behauptete amöboide Bewegung der carcinomatösen Zellen mitwirken; um die zweite, die locale und allgemeine „Disposition“ des Individuums zur Metastasirung zu erklären, muss ich etwas weiter ausholen.

Das Jahrzehnte lang von den gewichtigsten Autoren gepredigte Dogma, dass die Carcinomzellen keine Function ausüben, hat sich als Irrlehre erwiesen. Wir haben für diese Thatsache mannigfache Beweise in Händen; zunächst einmal histiologische: Hansemann weist auf die Vertheilung der Granula hin, durch welche eine jede Drüsenzelle ihre physiologische Arbeit verräth; da nun alle Carcinomzellen einen Stoffwechsel besitzen, so sind sie physiologisch thätig, aber über diese Bethätigung hinaus produciren einige von ihnen noch besondere Substanzen, wie Schleim, Gallerte, Colloid, was besonders in ihren Tochtergeschwülsten gelegentlich deutlicher hervortritt (Schwalbe). Mir gelang in Adenocarcinomen des Uterus der Nachweis, dass von den Epithelien der Drüsenimitationen eine fibrinogene Substanz gebildet wird, die einmal chemotactisch auf die benachbarten Leukocyten wirkt, so dass diese in mehrschichtigem Walle bisweilen diese Drüsenlumina umgeben, und fernerhin die benachbarten bindegewebigen Elemente so verändert, dass sie unter Verlust ihres Tinctionsvermögens zerfallen und schliesslich ganz aus dem Gewebe schwinden (cf. dieses Archiv. Bd. 78. 2. 1906). Neben dieser Vorstufe des Fibrin wird, wie auch schon öfter durch specifische Färbungsmethoden nachgewiesen ist, das Fibrin selbst von den carcinomatösen Epithelien producirt.

Während sich diese histiologischen Beweise hauptsächlich auf das Adenocarcinom beziehen, haben die jetzt folgenden klinischen für alle Arten des Krebses Geltung; sie stützen sich im Ganzen auf die Thatsache, dass die charakteristischen Erscheinungen der Erkrankung gewisser Organe in Wegfall kommen, wenn sie von einem Carcinom befallen sind. Es liegen mehrere diesbezügliche, höchst interessante Beobachtungen vor. Hansemann beschreibt 2 Fälle, wo das Pankreas und beide Nebennieren carcinomatös erkrankt waren; wiewohl fast ausnahmslos bei Zugrundegehen dieser Organe Diabetes, bezw. Morbus Addisonii einsetzt,

fehlten in diesen beiden Fällen jene Erkrankungen; Hansemann giebt als Ursache hierfür an, dass die Carcinomzellen als Abkömmlinge der epithelialen Matrix die Functionen jener beibehalten haben. Zu dieser Reihe gehören auch die beiden Beobachtungen von Lasserre und Virchow (B. No. 1 und 2), wo auch ausdrücklich das Fehlen der Broncefärbung hervorgehoben wird, wiewohl beide Nebennieren von metastatischem Carcinom total zerstört waren; auch hier haben die Metastasen die biologische Function der zerstörten Organe meisterhaft übernommen. Ebenso ist es mit der Thyreoidaea; v. Eiselsberg berichtet diesen Fall: Wegen einer malignen Struma musste die Totalexstirpation der Schilddrüse vorgenommen werden, welche die bekannten Ausfallserscheinungen im Gefolge hatte; nach einiger Zeit schwanden Kachexie und Tetanie, aber es entwickelte sich eine retrosternale Metastase; auch diese wurde entfernt und dafür traten sofort wieder die Ausfallserscheinungen auf, die nunmehr bestehen blieben, obschon sich eine erneute osteoplastische Metastase in der Scapula entwickelte; Eiselsberg erwähnt dabei ausdrücklich, dass die ersten Tochtergeschwülste nach der normalen Thyreoidaea Functionen ausübten, die osteoplastischen Metastasen aber nicht mehr. Ewald wies in einer secundären malignen Struma nach, welches sich im Primärtumor wegen der starken Fettentwicklung nicht fand. Hansemann vermisste stets die compensatorische Hypertrophie der zweiten Niere, wenn in der ersten sich ein diffuses Carcinom entwickelt; diese Thatsache deutete er als typische positive Function der Nierenzellen, welche die Hypertrophie der andern Niere hindert, ebenso wie die Akromegalie bei Tumoren der Hypophysis auf eine Ueberproduction dieser Drüse schliessen lasse. Schliesslich sei noch erwähnt, dass den Carcinomzellen unter Umständen, wie Beneke behauptet, Geotropismus anhaftet. Man sieht also auch die carcinomatösen Epithelien liefern Secrete und Producte, welche im Haushalte des Körpers zu seinem Nutzen ausgebeutet werden können (Borst); dieses Material bleibt entweder im carcinomatösen Parenchym liegen, oder wird den Blut- und Lymphgefässen zugeführt.

Neben diesen, ich möchte sagen, äusserlich sichtbaren Veränderungen gehen ebenso tiefgreifende im innersten Wesen und Leben der Carcinomzellen einher, die sich nicht so ohne Weiteres dem Auge demonstrieren, sondern erst durch eingehende Studien gewonnen sind.

Das Structureiweiss der Carcinomzelle stellt eine chemische Abartung dar, wenn es auch keinen specifisch carcinomatösen Eiweisskörper giebt; dagegen vollzieht sich im Carcinom eine locale Synthese von besonderen Eiweissstoffen (Bergell); auffallend ist sein Verhalten zu proteolytischen Fermenten; normales Gewebe wird von Pepsin leicht angegriffen, von Trypsin hingegen nur schwer; das Carcinom erweist sich dagegen nach Blumenthal gegen Pepsin resistent, hinfällig gegen Trypsin, innerhalb gewisser Grenzen, über die hinaus die elektive Thätigkeit der Fermente aufhört; v. Leyden-Bergell betonen aber ausdrücklich, dass Pancreatin nur das isolirte Carcinomeiweiss angreift, nicht dagegen dasjenige des lebenden Tumors. Fernerhin gelang es Petry und Salkowski im Carcinom selbst ein proteolytisches Ferment nachzuweisen, das nicht allein das Structureiweiss des Krebses, sondern auch das Organeiweiss anderer Körperzellen zu spalten und aufzulösen im Stande ist; Neuberg hat sodann interessante Untersuchungen über die Biologie des primären Tumors und seiner Metastasen angestellt; er fand dabei den Vollzug einer Umwerthung wichtiger Zellfunctionen, indem auf der einen Seite ein Erwerb neuer fermentativer Arbeit einsetzt, dem auf der anderen Seite ein Verlust schon vorhandener folgt.

Dass solch abnorme Eiweisskörper für den Organismus und seine Functionen nicht gleichgültig sind, dürfte wohl einleuchtend sein, trotzdem ist man von einer Einigung hinsichtlich ihrer Wirkung noch recht weit entfernt; ein grosser Theil der Giftwirkungen ist zweifelsohne bacterieller Natur, indem sich in den ulcerirenden, an der Körperoberfläche gelegenen oder direct mit der Aussenwelt durch Canalsysteme in Verbindung stehenden Carcinomen sehr leicht die kosmopolitanen Bacterien ansiedeln; Alexander untersuchte an einem grösseren Materiale die Temperaturen von Carcinomkranken und fand in gehäuften Fällen Fieber bei den Carcinomen des Intestinaltractus gegenüber den in anderen Bauchorganen; als Ursache hierfür spricht er den durch die septische Infection gesteigerten Eiweisszerfall an. Hansemann widerspricht mit Nachdruck der Auffassung, dass die Giftwirkung von den Parenchymzellen ausgehe, weil er experimentell bei Einverleibung sicher bacterienfreier Carcinome bei Thieren keine Giftwirkung fand. Genauere Mittheilungen über die Art dieser Gifte sind von französischen Autoren (Girard-Mangin und Roge) veröffentlicht; da diese isolirten Gifte zwar durch Alkohol aus der Lösung fällbar, jedoch nicht dialysirbar sind, so gehören sie wahrscheinlich zur Gruppe

der Colloide; hinsichtlich ihrer Wirkung lassen sich mehrere Arten unterscheiden, denen alle das Eine gemeinsam ist, dass sie den Blutdruck herabsetzen; sie sollen desto wirksamer sein, je weicher das Carcinom ist, welchem sie entstammen.

Das ist eine neue Stütze für den allgemeinen Erfahrungsgrundsatz, dass die Malignität der Carcinome bis zu einem gewissen Grade vom Zelltypus abhängt; besonders in den Metastasen zeigt sich oft eine freiere Entwicklung, es kann dabei die typische Function der Epithelien allmählich verloren gehen, und zwar um so mehr, je grösser die Abweichung der Geschwulstbildung vom Typus des Mutterbodens ist; dabei kann mit der Aenderung ihrer physiologischen Function eine ebensolche ihres anatomischen Charakters und ihrer Form und Formation verbunden sein (Hansemann). Die relative Gutartigkeit der Adenocarcinome ist aber illusorisch durch die von ihren Epithelien producirt abnormen Secrete. Alle diese abnormen Verhältnisse im Verein mit dem Functionsausfalle der primär erkrankten Organe, dem, wenn auch nur unbedeutenden Schwunde des Nährmaterials, dem allenfallsigen Blutverluste aus dem Tumor schaffen, zumal, wenn der Sitz ein lebenswichtiges oder für die Ernährung nöthiges Organ befallen hat, sehr bald das klinische Bild der Kachexie, da die Carcinome zerfallen und die dann in Freiheit gesetzten albuminoiden Körper von den Lymphbahnen dem Organismus zugeführt werden; gerade die Resorption dieser recrementiellen Stoffe, welche beim Zerfall des Tumorgewebes entstehen (Leukomaine), bedingt das Erlahmen der Schutzkräfte des Körpers gegen eingeschleppte Zellen.

Diese fermentartig wirkenden albuminoiden Substanzen im Verein mit den Secretionsproducten der carcinomatösen Epithelien und dem regressiven Metamorphosenproducte des Carcinomparenchyms bewirken durch hydrolytische Spaltung der höheren Eiweismoleküle und Verbindungen einen vermehrten N-Zerfall, d. h. trotz gesteigerter N-Zufuhr wird mehr ausgeschieden als eingenommen; es bleibt also in der N-Bilanz ein Minus (Müller). Ganz besonders wird schon frühzeitig das hämatopoetische System befallen; man findet Abnahme der Erythrocyten und Zerfall derselben und Sinken des Hämoglobingehaltes; während die Lymphocyten sich verringern, begegnet man nicht selten einer Leukocytose; auch die Bildungsstätte der Körperchen, das Knochenmark, ist in vielen Fällen erkrankt. So erklären sich denn die klinischen und anatomischen Befunde: hochgradige Anämie und Atrophie, Schwund des Fettes,

braune Atrophie des Myocard, der Leber und anderer wichtiger Parenchymorgane. Ob diese Erscheinungen für Carcinom specifisch sind oder nicht, ist noch strittig; Hansemann leugnet stricte eine specifische Carcinomkachexie. Wir haben jedoch mit der Thatsache uns abzufinden, dass der Gesamtorganismus in seinem Stoffwechsel den hochgradigsten Schädigungen ausgesetzt ist, wenn sich in irgend einem Organ ein Carcinom entwickelt; diese begünstigen dann ihrerseits durch Erlahmen der natürlichen Schutzkräfte die Weiterentwicklung des Primärtumors und machen den Organismus fähig, auch Tochtergeschwülsten Existenzbedingungen zu verschaffen.

Nach Borst kommt es weniger auf die Quantität und ständige Zufuhr der embolisch verschleppten Zellen an, als vielmehr auf „ihre Lebensenergie, Widerstands- und Accommodationsfähigkeit, sowie auf Sonderbedingungen localer und allgemeiner Art“. Was Borst hiermit verstanden wissen will, sagt er auf Seite 68 ff. mit folgenden Worten; demnach ist es für ihn ausgemacht: „dass der Zustand des Blutes und der Lymphe nicht zu allen Zeiten in gleicher Weise geeignet ist, Geschwulstzellen aufkommen zu lassen, indem ich (Borst) mir vorstelle, dass die Säfte ebenso wie gegenüber anderen fremden Eindringlingen (Bakterien) gewisse Schutzkräfte auch gegenüber eingeschleppten Zellen aufzubringen im Stande sind“. Es ist also nach diesem Autor eine gewisse Art von „Dyskrasie“ nöthig. Dazu kommt, dass die verschiedenen Geschwulstzellen den physiologischen und mit Schutzkräften ausgerüsteten Säften gegenüber in verschiedenem Grade empfindlich sind; daher das wechselvolle Gedeihen der verschleppten Tumorzellen. Sodann ist die chemische Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit der verschiedenen Localitäten maassgebend, da ja in jedem Organe ein anderer Stoffwechsel stattfindet, die Existenzbedingungen sind also an verschiedenen Stellen sehr verschieden. „Hierauf beruht es vielleicht, dass manche Organe so überaus selten von Metastasen heimgesucht werden“ (Borst). Dazu kommen noch physikalische Momente: Wachsthumswiderstand, locale gewebliche Einrichtungen, welche das Haftenbleiben erleichtern oder erschweren. Nur so erklärt sich die scheinbare Launenhaftigkeit der Metastasenbildung, daher auch das Fehlen von Tochtergeschwülsten trotz des Kreisens virulenter Tumorzellen im Blut.

Wir kehren mit diesen Anschauungen gewissermaassen zurück auf den Boden der humoral-pathologischen Vorstellungen, wo man die Metastasen als selbständige Geschwülste betrachtete und als

Ausdruck einer bestehenden „Dyskrasie“ des Blutes deutete, welche sich gleichzeitig an mehreren Orten und Organen manifestire. Wenn wir auch diesen Ausdruck in die moderne Pathologie übernehmen, welche gewaltige Aenderung in seiner Bedeutung hat er erfahren! Schnitzler hat noch jüngst diese Verhältnisse gestreift und durch einige Beispiele seiner Praxis belegt. Danach wirken Aufregung jeglicher Art und Ueberanstrengung begünstigend auf die Metastasenbildung, und wenn Schnitzler auch offen zugiebt, dass wir über die Umstände, welche zu dieser „Disposition“ führen, noch völlig im Unklaren sind, so können die angeführten Gelegenheitsursachen wohl nur in der Art wirken, dass eine allgemeine Schädigung des Organismus zu der Carcinomnoxe hinzukommt; die Summe beider giebt die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit ab, sodass nunmehr Metastasen sich entwickeln können. Wie wichtig der allgemeine Ernährungszustand der Carcinomkranken zur Entwicklung der Metastasen ist, hat Richelmann an dem Sectionsmateriale des Krankenhauses Friedrichshain-Berlin während eines Decenniums nachgewiesen; gleichgültig in welchem Organe das primäre Carcinom sass, fanden sich in seinen 711 Untersuchungen:

	Metastasen in pCt. der Fälle	Keine Metastasen in pCt. der Fälle
Bei gutem Ernährungszustande . .	50	50
Bei mittlerem Ernährungszustande	69,8	30,2
Bei schlechtem Ernährungszustande	72,45	27,55

Diese Zahlen beweisen wohl auf das Schlagendste den deletären Einfluss der Kachexie; sie erst schafft die „Disposition“ des Individuums zur Metastasenbildung, die zweite Grundbedingung für das Auftreten der Tochtergeschwülste.

Diese „Disposition“ liefert uns aber auch den Schlüssel, manch anderes Räthselhafte in dem Auftreten der Metastasenbildung zu erklären. Practisch wichtig ist die Thatsache, dass es durch rechtzeitige Exstirpation des primären Herdes gelingen kann, die Tumorzellen aus dem Blute zum Schwinden zu bringen und den Organismus vor der Vergiftung zu bewahren; ja es sollen sich sogar schon bestehende Metastasen wieder zurückbilden können, da sie nicht mehr die Existenzbedingungen finden, wenn nach rechtzeitiger Entfernung der primären Geschwulst die „Dyskrasie“ in Fortfall kommt; Borst erachtet dieses Factum zwar als fraglich, jedoch hat

jüngst Scheidemandel solche Fälle von klinisch nachweisbaren Lungenmetastasen eines Chorioepithelioms veröffentlicht. Unter Zuhülfenahme der oben erwähnten Umstände erklärt sich auch das Auftreten von Metastasen erst in Jahren, selbst wenn schon lange vorher der primäre Herd erfolgreich entfernt wurde; wir müssen hier annehmen, dass sich die embolisch verschleppten Zellen in einem „Schlummerzustande“ in den Geweben zwar lebensfähig hielten, jedoch erst nach Vernichtung der Abwehrmaassregeln des Organismus in die Erscheinung treten konnten; dass mechanische, chemische, thermische Reize die „Alexinbildung“ des Körpers beeinflussen können, wird allenthalben zugegeben, warum sträuben wir uns gegenüber biologischen Reizen ihnen das Gleiche zuzutrauen? Die nöthige „Disposition“ kann erst in Jahren nach Entfernung des Tumors durch accidentelle Ursachen geschaffen werden, und wir erleben dann das Auftreten von Tochtergeschwülsten. Zu dieser Gruppe gehört auch der unter B No. 8 von Hofmeier beschriebene Fall, wo die Metastasen in den Nebennieren sich erst Jahre nach der vaginalen Totalexstirpation entwickelten.

Kehren wir jetzt zurück zu unseren Organen mit „innerer Secretion“ und betrachten uns ihre Einwirkung auf den Organismus und die Metastasenbildung. Was wir über die Functionen dieser Organe wissen, ist ja noch herzlich wenig; die Thyreoidea producirt Colloid und Jod und wirkt entgiftend durch Bindung und Neutralisation von Schlackensubstanzen; wahrscheinlich aber producirt diese Drüse mehrere antagonistisch wirksame Substanzen; in der Nebenniere werden zwei Körper gebildet, von denen der stärker wirkende durch Contraction der Gefäßmuskulatur den Blutdruck steigert, der schwächer wirkende ihn herabsetzt. Die Nephrolysine steigern gleichfalls beträchtlich den Blutdruck, machen fettige Degeneration in den lebenswichtigen Parenchymorganen und erzeugen Krämpfe. Der toxisch wirksame Carcinomextract ist ein Antagonist aller dieser Substanzen, weil, wie Girard-Mangin und Roge zeigten, er den Blutdruck herabsetzt; prädisponirend für das Zustandekommen der Metastasen wirkt jedoch das langsame Fließen des Blutstroms, und die embolischen Zellen haften besser, wenn durch Sinken des Blutdruckes eine Verlangsamung des Kreislaufes erfolgt; da an Ort und Stelle die Wirkung der Organe mit „innerer Secretion“ am mächtigsten ist, so erklärt sich hieraus schon zum Theil die Seltenheit der Metastasen an diesen Stellen.

Wenn wir jetzt zu den einzelnen Organen übergehen, so sind

wir hier bloss Vermuthungen preisgegeben und verlassen den Boden der realen Unterlage um uns unsicheren und schwankenden hypothetischen Lüften anzuvertrauen. Was die Schilddrüse angeht, so ist es ungewiss, ob das J, das mitunter sogar fehlen kann oder nur in aller kleinsten Mengen vorhanden zu sein braucht, auf die embolisch verschleppten carcinomatösen Epithelien „antiseptisch“ einwirkt, d. h. ähnlich wie bakterielle Parasiten, so auch die hinfälligen parasitären (d. h. für den eigenen Organismus „fremd“ gewordenen) Carcinomzellen vernichtet, zumal die thierischen Elemente sich relativ resistent gegen J zu verhalten pflegen; von irgend einer Einwirkung des Colloid auf Zellen ist Nichts bekannt. Wir sind daher gezwungen in der Thyreoidea nach anderen Substanzen Umschau zu halten und werden dazu geführt wieder ihren Stoffwechsel und ihre andere Secretionsproducte, die albuminoiden Körper, anzuschuldigen. Zwar ist über diese eventuelle Einwirkung auf die embolisch verschleppten Zellen und auf ihre eigene Organsubstanz noch gar Nichts bekannt geworden, aber wir stehen auch erst an der Pforte der Erkenntniss dieser Verhältnisse. Ob die anatomische oder physiologische Hyper- oder Hypoplasie der Drüse Einfluss hat, lässt sich an der Hand der wenigen Fälle nicht sagen, ebenso wissen wir auch noch durchaus Nichts über die allenfallsige Wirkung jener höchst interessanten epithelialen Beimengungen der Thyreoidea, die man mit dem Namen der „Beischilddrüsen“ belegt hat. Wo wir durch klinische und experimentelle Thatsachen gelernt haben, dass der Ausfall jener „Epithelkörper“ in der Schilddrüse das typische klinische Bild der acuten Tetanie schafft, während das Myxödem und der Kretinismus an die Hyposecretion der Thyreoidea geknüpft sind, dürften sich wohl Untersuchungen lohnen um die Werthigkeit eines jeden dieser Theile an dem Zustandekommen der Tochtergeschwülste in dem Gesammtorgane abzumessen.

Was die Substanzen der Nebennieren angeht, so wissen wir ausser den dem Adrenalin innewohnenden Eigenschaften nichts Bestimmtes weiter. Seine local anämisirende Componente wird zweifelsohne am Orte des Entstehens irgendwie neutralisirt; ob bei der Bildung dieser Substanzen Zwischenkörper entstehen, welche der Ansiedelung embolisch verschleppter Zellen hinderlich sind, ist gleichfalls noch ungewiss. Vielleicht aber ist auch gerade die starke Wirkung auf die Gefässe, welche das Adrenalin ausübt, mit eine Ursache für das erschwerte Fortkommen embolisch in die Nebenniere verschlagener Carcinomzellen, weil dadurch ihre dauernd che-

motaktischen, die Entwicklung junger Capillaren befördernden Reize compensirt werden, und die Carcinomzellen Mangels hinreichender Ernährung zu Grunde gehen. Interessant für die weitere Entwicklung dieser Fragen ist jedenfalls die Thatsache, dass die sogenannten „wirksamen Principien“ der Nebennieren nach dem Passiren der Leber unwirksam werden sollen; demgemäss gehen in den normalen Leberzellen Veränderungen mit dem Adrenalin vor, welche ihm seine hervorragenden physiologischen Eigenschaften wegnehmen, eine Einrichtung, die wahrscheinlich im Interesse des Organismus liegt, um die überschüssige Menge von Adrenalin unschädlich zu machen und zu neutralisiren.

Interessante Wechselbeziehungen zwischen der Thyreoidea und der Nebenniere hat Kraus jüngst veröffentlicht (Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 32 S. 1410). Das Thyreoidin schützt und erregt den Vagus, das Adrenalin erregt den Sympathicus; ersteres verhindert zum Theil wenigstens die blutdrucksteigernde Wirkung letzterer Substanz.

Inwiefern diese Eigenschaften sich bei den metastatischen Vorgängen bemerkbar machen, ist noch durchaus unaufgeklärt.

Endlich zur Wirkung der Nephrolysine; sie sind im Gegensatz zu den übrigen Secreten ein pathologisches Product, welches erst bei der Einschmelzung und dem krankhaften Abbau von Nierengewebe entsteht. Bekannt ist, dass die meisten inoperablen oder recidivirenden Carcinome des Uterus, und nur sie kommen für die Mehrzahl der mit Metastasenbildung einhergehenden Fälle in Betracht, mit Complicationen von Seiten des uropoetischen Systemes verlaufen; es handelt sich dabei entweder um ascendirende Pyelitis und Pyelonephritis, um Stauungserscheinungen nach Compression der Ureteren und secundärer Infection, oder endlich um eigentlich entzündliche degenerative Erscheinungen im Nierenparenchym hervorgerufen durch die Auscheidungen der Kranken und accidentelle Ursachen. Von den bislang bekannten Wirkungen der Nephrolysine kämen hierfür nur in Betracht ihre Fähigkeit in allen Parenchymorganen des Organismus den unter dem Namen der „fettigen Degeneration“ bekannten Zerfall des organischen Structureiweisses zu bewirken; sie üben ihren deletären Einfluss in ganz hervorragender Weise auf die ento- und mesodermalen Parenchymderivate aus, weniger auf die ectodermalen Abkömmlinge. Nichtsdestoweniger besteht ein hoher Grad von Wahrscheinlichkeit, dass auch die embolisch in die Nieren verschleppten carcinomatösen

Epithelien durch die an Ort und Stelle vor sich gehende Bildung von Cytotoxinen einer Art Autolyse unterliegen; unterstützend wirkt dabei zweifelsohne die Erkrankung des Nierengewebes selbst, welches hiermit seinen Stoffwechsel ändert und die Sprossung junger Capillaren nicht in so reichem Maasse vor sich gehen lässt. Die Aenderung im Stoffwechsel wird durch die Nephrolysine selbst bedingt, welche die fettige Degeneration unterhalten und sich weiter ausbreiten lassen, die Autolyse der embolischen Carcinomzellen ist die directe Folge der Fetteiweisspaltung unter dem Einflusse zerstörten Nierenbreies, wodurch fermentartige Körper in Freiheit gesetzt werden. Diese Annahme wird uns leicht fallen, wenn wir uns die physiologische Thätigkeit der Niere vergegenwärtigen und bedenken, dass auch sie sich lebhaft an den synthetischen Processen im Thierkörper theiligt; dafür spricht nicht allein die Bildung der Hippursäure aus zugeführter Benzoesäure oder der ihr sehr nahestehenden Cuticularsubstanz der Pflanzen, sondern ganz besonders die Thatsache, dass gelegentlich die Temperatur des Harnes höher ist als die des Blutes der Nierenvene; das weist mit zwingender Nothwendigkeit auf oxydative Processe hin, die unter dem Einflusse von Fermenten oder katalytisch wirkenden Substanzen sich vollziehen.

Damit wird die Niere in Parallele zur Leber gesetzt, welche sich in ganz hervorragender Weise an den Synthesen im Körper theiligt; beiden Organen wohnen aber auch analytische Eigenschaften inne, die sie befähigen, hochcomplicirte Verbindungen in einfachere zu zerlegen. Was die Eiweisskörper angeht, welche das Carcinom constituiren, so fanden Bergell und v. Leyden, dass in der Leber gesunder Thiere Fermente vorhanden sind, welche, Carcinomatösen beigebracht, eine Auflösung der krebsigen Knoten und Infiltrate bewirken, die unter dem Bilde einer enzymatisch erzeugten Nekrose verläuft; mit diesen Substanzen gelang es Bergell experimentell Hunde zu einer Zeit noch vom sicheren Tode, bedingt durch die Tumoren, zu retten, wo erfahrungsgemäss eine Spontanheilung ausgeschlossen ist. Bergell zog den richtigen Schluss daraus, dass es sich um fermentartige Substanzen handeln muss, welche den specifischen Zerfall der Geschwülste erzeugen; diese Fermente wurden jedoch in den gemeinschaftlich mit Lewin angestellten Versuchen in der Leber carcinomatöser Menschen und Thiere nicht gefunden; es ist nun noch nicht ausgemacht, ob diese Fermente erst nach dem Auftreten eines Carcinoms zu Grunde

gehen, oder ihre primäre Insufficienz und Schwund die Grundbedingung für das Auftreten eines Carcinomes ist. Bergell-v. Leyden scheinen wohl Letzteres anzunehmen, wenn sie das schrankenlose, ungehinderte Wachsthum in einem Mangel des Organismus an fermenthydrolytischer Kraft begründet sehen. Therapeutische Versuche in dieser Richtung unternommen von Bier und anderweitig von Hofbauer vergleichend erklärt, haben zwar bislang zu keinem greifbaren Ergebnisse geführt.

Nunmehr kehren wir zu unseren Zahlen zurück. Wir finden 1mal Coincidenz von Leber- und Schilddrüsenmetastasen unter 6 Fällen, 3mal gleichzeitig Metastasen in der Leber und Nebennieren bei 9 Fällen und endlich 8mal secundäre Knoten in Leber und Nieren unter 17 Fällen, das sind also in ca. 17 pCt. bzw. 33 pCt. bzw. 47 pCt. Tochtergeschwülste in der Leber. Wagner giebt das Verhältniss der Lebermetastasen beim Uteruscarcinom überhaupt, und dabei sind nur inoperable Fälle angeführt, auf 5 pCt. an. Dieser Widerspruch in der hohen Zahl bei den Metastasen in Organen mit „innerer Secretion“ bedarf der Aufklärung und diese ist wohl nur so zu geben, dass durch den Ausfall dieser Organfunctionen unter anderen Organen auch ganz besonders die Leber geschädigt und zur Aufnahme embolisch verschleppter Carcinomzellen „disponirt“ wird. Wir sehen also, welch verhängnissvoller Circulus vitiosus jetzt entsteht; durch das Erlahmen der fermentativen Thätigkeit der Leber werden die Organe mit „innerer Secretion“ beeinträchtigt und insufficient, deren Störungen wirken wieder auf die Leber ein und befähigen sie erst metastatischen Vorgängen Unterstützung und Nahrung zu gewähren.

Wir müssen daher für die Seltenheit der secundären Carcinome in den Schilddrüsen, den Nieren und Nebennieren in aller erster Linie die in jenen Organen sich bildenden albuminoiden Körper verantwortlich machen, die an Ort und Stelle, in statu nascendi möchte ich sagen, meist in hinreichender Weise und Stärke vorhanden sind, um den verschleppten carcinomatösen Epithelien keine Existenzbedingungen für ihr weiteres Fortkommen und Ansiedeln zu gewähren. Erst im weiteren Verlaufe der Erkrankung werden durch die von den Carcinomzellen gebildeten Toxine die Producte der Organe mit „innerer Secretion“ neutralisirt, oder ihre Hervorbringung wird auf ein geringeres Maass reducirt; durch das Darniederliegen der fermentativen Functionen in der Leber bei Carcinomatösen wird einerseits der Process und seine Ausbreitung

begünstigt, andererseits leiden die „entgiftenden und paralysirenden“ Functionen der Leber, so dass nunmehr selbst die physiologischer Weise gebildeten und zum Leben nöthigen Organsecrete in gehäufte Menge ständig im Körper kreisen, ohne nach Ausübung ihrer Wirkung durch die Leber unschädlich gemacht zu werden, und allenfalls den Organismus unzersetzt und nicht an andere Substanzen gebunden durch die natürlichen Excretionsorgane verlassen. Diese im Uebermaasse dauernd producirtcn Albuminoide schädigen nun ihrerseits besonders die Leber, aber auch den gesammten übrigen Organismus und machen die Organe erst zu ausgedehnter Metastasenbildung fähig, was in hervorragender Weise eben bei den Nebennierenerkrankungen der Fall zu sein scheint; hierbei verlieren sie selbst immer mehr die Fähigkeit ihre Functionen auszuüben und büssen so ihren besten Schutz gegen die in sie hineingeschleuderten embolischen Carcinomzellen ein.

Diese Auseinandersetzungen geben den Schlüssel für die durchaus richtige Behauptung von Borst, dass die chemische Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeiten und der locale Stoffwechsel es sind, weshalb manche Organe so überaus selten von Metastasen heimgesucht werden.

Zusammenfassung!

A.

1. Das metastatische Schilddrüsencazinom ist beim Uteruscarcinom sehr selten; man begegnet ihm nur bei inoperablen Fällen und allgemeiner Carcinose.
2. Sie entstehen auf hämatogenem Wege.
3. Das secundäre Carcinom der Thyreoidea macht allenfalls Compressions- und Verdrängungserscheinungen.
4. Zur genauen Kenntniss über diese Verhältnisse ist bei allen Nekropsien von Uteruscarcinomen auch die Schilddrüse genau, eventuell histiologisch zu untersuchen.

B.

1. Metastasen in den Nebennieren beim Uteruscarcinom sind selten.
2. Sie sind alle hämatogenen Ursprungs; die linke Seite ist bei der Metastasirung bevorzugt wegen der Gefässverhältnisse.
3. Diese Tochtergeschwülste treten bei noch operablem Carcinom des Uterus gelegentlich auf, sind aber vergesellschaftet mit allgemeiner Generalisirung des carcinomatösen Processes.

4. Es handelt sich bei diesen Tumoren dann um „gallopirende Carcinome“, die zwar klinisch scheinbar operabel sind, sich anatomisch jedoch „in statu generalisationis“ befinden; daher kommt man hier mit jeder Therapie zu spät.

5. Das metastatische Nebennierencarcinom hat keine Symptome (Morbus Addisonii) gemacht, sondern ist als Nebebefund bei der Nekropsie erhoben worden.

C.

1. Die Metastasen in den Nieren finden sich häufiger, aber auch nur bei vorgeschrittenem Uteruscarcinom.

2. Sie sind meist mit allgemeiner und multipler Metastasenbildung vergesellschaftet.

3. Sie sind hämatogenen Ursprunges.

4. Symptome haben die secundären Nierencarcinome nicht gemacht, sondern sie wurden bei der Section erst gefunden.

D.

1. Für die Metastasenbildung ist nöthig das Kreisen carcinomatöser Zellen im Blute und das Erlahmen der Alexinbildung im Organismus.

2. Der toxisch wirksame Carcinomextract ist ein Antagonist der in den Organen mit „innerer Secretion“ gebildeten Producte.

3. In der Thyreoidea, den Nieren und Nebennieren ist das Wichtigste der specifische Stoffwechsel dieser Organe.

4. Ob in der Thyreoidea das J. einen Einfluss auf die Metastasenbildung ausübt, ist ungewiss, das Colloid ist sicher unbetheiligt.

5. In der Nebenniere wirkt vielleicht die anämisirende Kraft des Adrenalin mit.

6. In der Niere verursacht wahrscheinlich das Nephrolysin eine Degeneration der carcinomatösen Zellen.

7. In allen den Fällen, wo das Uteruscarcinom in die Organe mit „innerer Secretion“ hinein metastasirt, finden sich hohe Werthe für die Lebermetastasen.

8. Ursache für die Seltenheit der Metastasirung in diesen Organen sind die specifischen Albuminoidkörper und der eigenartige Stoffwechsel dieser Organe (Borst).

9. In den Organen mit „innerer Secretion“ treten erst dann Metastasen auf, wenn gleichzeitig die fermentativen und entgiftenden Functionen der Leber geschwunden sind.

L i t e r a t u r.**A.**

1. Albers-Schönberg, Jahrbücher der Hamburger Staatskrankenanstalt. Bd. IV. 1893/94.
2. Blau, Dissertation. Berlin 1870.
3. Dybowski, Dissertation. Berlin 1880.
4. Förster, In Scanzoni's Beiträgen zur Geburtskunde und Gynäkologie. Bd. IV. S. 30. Würzburg. 1858.
5. Glockner, Hegar's Beiträge zur Geburtsh. und Gynäkologie. Bd. VI. 1902. S. 267.
6. Goldmann, v. Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie. Bd. XVIII.
7. Heimann, Archiv f. klinische Chirurgie. Bd. LVII.
8. Hedinger, Dissertation. Bern 1900.
9. Kaufmann, Lehrbuch der speciellen pathol. Anatomie. Verlag Georg Reimer. Berlin 1896.
10. Winkler, Virchow's Archiv. Bd. CLI. Suppl.

B.

1. Addison, On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855.
2. Albers-Schönberg, Jahrbücher der Hamburger Staatskrankenanstalt. Bd. IV. 1893/94.
3. Blau, Dissertation. Berlin 1870.
4. Boas, Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 1. S. 19.
5. Dittrich, Prager Vierteljahrsschr. f. pract. Med. 1845/1849.
6. Dybowski, Dissertation. Berlin 1880.
7. Feilchenfeld, Dissertation. Leipzig 1901.
8. Gusserow, v. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. Alte Folge No. 18.
9. Habermann, Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. VIII. 1887. S. 347.
10. Hofmeier, Berliner Gesellschaft f. Geburtsh. 23. 6. 1897.
11. Kaufmann, Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1906. No. 8. S. 255.
12. Kiwisch-Ritter v. Rotterau, Klin. Vortr. über spec. Pathologie u. Therapie der Krankheiten des weiblichen Geschlechts. Prag 1845. I. S. 423.
13. Korteweg, Archiv f. klin. Chirurgie. 1889. Bd. 38.
14. Lasserre, Bulletin et mémoires de la société anatomique de Paris. Tome XIV. 1839. S. 342.
15. Lever, Medico-chirurgical transactions of the London society. 1839. S. 267.
16. Schmidt, Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehungen generalisirter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Verlag Gustav Fischer. Jena 1903.
17. Schnitzler, Med. Klinik. 1908. No. 26. S. 973.
18. Toldt, Anatom. Atlas. Wien 1907.

19. Virchow, Verhandlungen der Gesellschaft für Geburtsh. Berlin 1855. Bd. X. S. 140.
20. Wagner, Der Gebärmutterkrebs. Eine pathol.-anatom. Monogr. Verlag B. G. Teubner. Leipzig 1858.

C.

1. Albers-Schönberg, Jahrbücher der Hamburger Staatskrankenanstalt. Bd. IV. 1893/94.
2. Ascoli, Vorlesungen über Urämie. Verlag Gustav Fischer. Jena 1903.
3. Blau, Dissertation. Berlin 1870.
4. Dittrich, Prager Vierteljahrsschr. f. prakt. Med. 1845. Bd. III. S. 115.
5. Dybowski, Dissertation. Berlin 1880.
6. Feilchenfeld, Dissertation. Leipzig 1901.
7. Goodbart, Transact of the Pathology. Society of London. 1874. Vol. XXV. p. 197.
8. Hilgenstock, Dissertation. Greifswald 1890.
9. Hosch, Arch. f. Augenheilk. Bd. XXVIII. 1898. S. 311.
10. Kaufmann, Lehrb. d. spec. Pathol. Verlag Georg Reimer. Berlin 1896.
11. Kiwisch, Ritter von Rotterau, Klinische Vorträge über specielle Pathologie und Therapie der Krankheiten des weiblichen Geschlechtes. Prag 1845. I. S. 423.
12. Lomer, Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkol. Bd. L.
13. Müller, Dissertation. Bern 1892. S. 13/14, 34, 36.
14. Richelmann, Dissertation. Rostock 1902.
15. Sänger - v. Herff, Encyclopädie der Geburtshilfe und Gynäkologie. Verlag C. F. W. Vogel. Leipzig 1900.
16. Sibley, Medic. and surgical Society of London Transact. Vol. XXIV. 1859. p. 111.
17. Thoma, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. 1894.
18. Virchow, Verhandlungen der Gesellschaft für Geburtshilfe in Berlin. 1855. Bd. X. S. 140.
19. Wagner, Der Gebärmutterkrebs. Eine pathologisch-anatomische Monographie. Verlag B. G. Teubner. Leipzig 1858.
20. Wernich, Hegar's Beiträge zur Geburtsh. u. Gyn. Bd. I. 1898. S. 89.
21. Williams, Der Krebs der Gebärmutter. Deutsch von Abel-Landau. Berlin 1890.
22. Willimski, Dissertation. Berlin 1904.
23. Winkler, Virchow's Arch. Bd. CLI. Supplement.

D.

1. Alexander, Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 5. S. 176.
2. Altmann, Elementarorganismen. Leipzig 1890/94.
3. Beneke, Arch. f. klin. Med. 1897. Bd. LXIV. S. 237.
4. Bergell, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 36. S. 1426; 1906 No. 42. S. 1728; 1907. No. 27. S. 913, No. 38. S. 1526; Zeitschrift für klin. Med. 1897.

5. Blumenthal, Medicinische Klinik 1905. Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 42. S. 1728.
 6. Bier, Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 29.
 7. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Verlag Bergmann. Wiesbaden 1902.
 8. Dörpinghaus, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 36. S. 1426.
 9. v. Eiselsberg, Arch. f. klin. Chir. 1894. Bd. XLVIII.
 10. Ewald, Wiener klin. Wochenschr. 1896. No. 11.
 11. Girard-Mangin et Roche, Presse médicale de Paris. 1906. S. 709.
 12. Gussenbauer, Arch. f. klin. Chir. Bd. XIV.
 13. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose bösartiger Geschwülste. Berlin 1902. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVI.
 14. Hofbauer, Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 41.
 15. Kast, Jahrbücher der Hamburger Staatskrankenanstalt. 1889. Bd. I.
 16. Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. 1903.
 17. Kuck, Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
 18. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
 19. Langerhans, Grundriss der pathologischen Anatomie. Berlin 1896.
 20. Lewin, Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
 21. v. Leyden, Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 23. S. 923.
 22. Liepmann, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
 23. Lubarsch, Allgemeine Pathologie.
 24. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI.
 25. Neuberg, Berliner klin. Wochenschr. 1905.
 26. Petry, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
 27. Ribbert, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und allgemeinen pathologischen Anatomie. C. F. W. Vogel. Leipzig 1901.
 28. Richelmann, Dissertation. Rostock 1902.
 29. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. 1903.
 30. Samuel, Handbuch der allgemeinen Pathologie.
 31. Scheidemandel, Berliner klin. Wochenschr. 1908 und Deutsche med. Wochenschr. 1907/1908.
 32. Schenk-Gürber, Leitfaden der Physiologie. Verlag F. Eneke. Stuttgart 1907.
 33. Schmidt, Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehungen der generalisirten Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Verlag Gustav Fischer. Jena 1903.
 34. Schnitzler, Medicinische Klinik. 1905. No. 26. S. 973.
 35. Schwalbe, Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 49. S. 2025.
 36. Sticker, Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. V. 1906. S. 287.
 37. Virchow, Verhandlungen der Berliner geburtshülflichen Gesellschaft. Bd. X. 1855. S. 140.
 38. Wagner, Der Gebärmutterkrebs. Eine pathologisch-anatomische Monographie. B. G. Teubner's Verlag. Leipzig 1858.
 39. Willimski, Dissertation. Berlin 1904.
 40. Wolf, Medicinische Klinik. 1905.
-