

XIII.

Zur Histiogenese des primären Lungenkrebses.

Von Dr. F. Siegert,

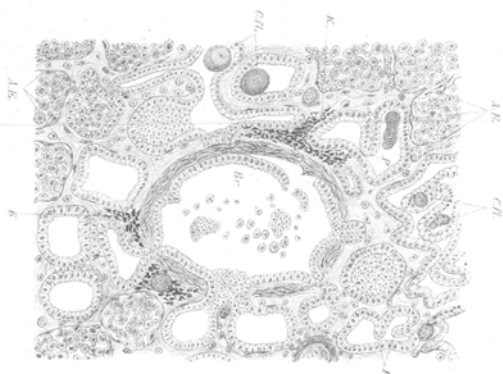
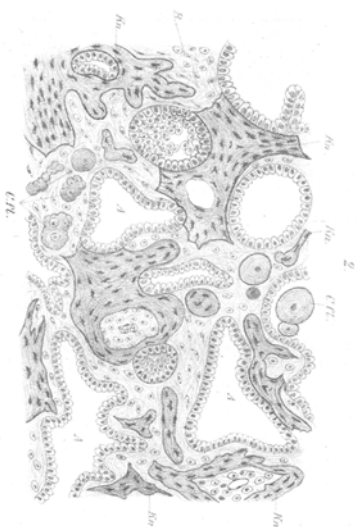
Assistenten am Pathologischen Institut zu Genf.

(Hierzu Taf. V.)

Während über die Verbreitung des primären Lungenkrebses auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen seit der Arbeit Stilling's¹ die Ansichten ungetheilt sind, herrschen über die Histiogenese desselben bis heute noch die grössten Meinungsverschiedenheiten. Unter Lungenkrebs aber werden im Nachstehenden alle Geschwülste der Lungen verstanden sein, welche in verzweigten, mit einander communicirenden Räumen, die mit den Lungenlymphbahnen identisch sind, sowie in den natürlichen Hohlräumen der Lunge epithelähnliche Zellen enthalten, seien diese nun epithelialer oder endothelialer Herkunft. Wo immer ein solches Material die genannten Bahnen erfüllt, ist für mich der Begriff des Lungenkrebses gegeben.

Alle Epithelien und Endothelien der Lunge werden von den verschiedenen Autoren zur Erklärung des Ursprungs des primären Lungenkrebses herangezogen, ja ein und dieselbe Geschwulst wird von den Einen vom Alveolarepithel, von den Anderen von den Lymphbahnepithelien abgeleitet.

Virchow² führt den Ursprung des Lungenkrebses auf eine Wucherung des peribronchialen Bindegewebes zurück und seiner Auffassung schliesst sich Stilling¹ insofern an, als er an der Hand fünf eigener, zum Theil sehr günstiger Beobachtungen einen Ausgang weder vom Bronchialepithel noch von dem der bronchialen Schleimdrüsen nachzuweisen vermag. Die Abstammung vom Alveolarepithel bespricht er nicht eingehender. Langhans³ und Birch-Hirschfeld⁴ betonen die Abstammung des Lungenkrebses von den Schleimdrüsen der Bronchien und zahlreiche Beobachter schliessen sich ihrer Ansicht an. Ebstein⁵,



Chiari⁶, Schwenninger⁷ u. s. w. führen denselben auf eine Wucherung des Bronchialepithels zurück, während ihn Perls⁸, Lataste-Malassez⁹ und Andere vom Alveolarepithel ableiten. Eine besondere Auffassung der Histiogenese des primären Lungenkrebses kommt in den Untersuchungen Friedländer's¹⁰ und Hildebrand's¹¹ zum Ausdruck. Beide erklären je einen Fall von primärem Lungenkrebs gleichzeitig mit Lungentuberculose, durch eine atypische Wucherung des in einer tuberculösen Bronchialnarbe durch Metaplasie entstandenen Plattenepithels. Auch der Meinung Ziemssen's¹² wäre hier zu gedenken, der einen Lungenkrebs eines Luetikers auf die bei der Lungensyphilis beobachtete Metaplasie der Alveolarepithelien mit daran anschliessender atypischer Wucherung zurückführt. Der Auffassung Schottelius'¹³, Wagner's¹⁴, Schulz'¹⁵ und Neelsen's¹⁶ u. s. w. gemäss entstehen gewisse, von diesen Autoren als „Endothelkrebs“, „Lymphangitis carcinomatodes“ bezeichnete Geschwülste durch Wucherung der Endothelien der Lungenlymphbahnen.

Bei so getheilten Ansichten ist es leicht verständlich, dass der primäre Lungenkrebs in den letzten zehn Jahren als Gegenstand zahlreicher histologischer Studien erscheint, so dass Passow¹⁷ in seiner fleissigen Dissertation 132 Fälle zusammenstellen konnte, und seither liegt bereits eine neue Dissertation von Hofmann¹⁸ aus Zürich über diesen Gegenstand vor.

Trotz dessen aber bedarf es noch eingehender Untersuchungen auf diesem Gebiete zur Beantwortung so mancher noch ungelösten Fragen und zur Beseitigung so mancher scheinbaren Widersprüche. Die Veröffentlichung der in Folgendem beschriebenen beiden Fälle dürfte daher wohl gerechtfertigt erscheinen.

Beobachtungen.

1. Frau G., 53 Jahre alt, litt bei ihrem Eintritt in die Genfer medicinische Klinik an rechtsseitiger Lähmung mit Aphasie und linksseitiger Pleuritis. Die klinische Diagnose lautete: Hämorrhagie der linken Grosshirnhemisphäre, rechtsseitige Lähmung und Aphasie, linksseitige Pleuritis mit hämorrhagischem Exsudat. Die Kranke starb fünf Tage nach der Aufnahme und gelangte am 19. December 1892 zur Autopsie.

Dieselbe ergab in der Hauptsache folgenden Befund:

Acute, ulceröse Endocarditis der Mitralis, embolische Meningo-Encephalitis der linken Hemisphäre, alte und neue Niereninfarkte, primäres Carcinom sowie Bronchopneumonie und oberflächliche Ecchymosen der linken Lunge.

Die Leiche wurde dem Präparirsaal übergeben und konnte somit der genauesten Untersuchung unterzogen werden, welche sonst nirgends ein primäres oder secundäres Carcinom nachweisen liess. Die rechte Lunge zeigte ausser mässigem Oedem, Anthrakose und alter, umschriebener pleuritischer Verdickungen an der Spitze keinerlei Veränderungen. Die linke Lunge verhielt sich folgendermaassen:

Die Lunge ist mittelgross, von rothbrauner Farbe, stark anthrakotisch, etwas schwer. Pleura pulmonalis des Oberlappens an einigen Stellen mit der Pleura costalis verwachsen, doch leicht loszulösen. Ausserdem zeigt die Pleura des Oberlappens zahlreiche, umschriebene, bis linsengrosse Verdickungen von grauschwarzer Färbung, sowie an der dem Unterlappen zugewandten Fläche zahlreiche subpleurale Ecchymosen. Nahe dem Hilus und an der unteren Fläche sind die pleuralen Lymphgefässe stark erfüllt von gelbrothem, weichem Material. Die Pleura des Unterlappens zeigt in halber Höhe des äusseren, convexen Randes eine markstückgrosse Narbe von derber Beschaffenheit. Ihre Lymphgefässe bilden schön injicirte Netze, die besonders in der Nähe des Lungenhilus deutlich sind. Im Hilus selbst finden sich haselnussgrosse, sehr derbe, anthrakotische Lymphknoten. Der linke Pleurasack enthält etwa 300 ccm einer serösen, leicht blutigen Flüssigkeit.

Auf der Schnittfläche erweist sich die ganze Lunge hyperämisch, dunkelbraunroth, stark anthrakotisch und mässig emphysematös in den peripherischen Theilen. Die centralen Abschnitte beider Lappen sind etwas anämischer, von härterer Consistenz, völlig luftleer und verhalten sich etwa wie derbe pneumonische Herde. Dieses atelektatische Gewebe geht allmählich, ohne scharfe Grenze in das lufthältige, hyperämische Lungengewebe über. Eigentliche umschriebene Tumoren sind nicht nachweisbar. Das peribronchiale Bindegewebe ist bis zur Oberfläche hin verbreitert, markig infiltrirt und erinnert dadurch an das Aussehen der Lunge bei chronischer, interstieller Pneumonie. In dem dem Hilus benachbarten Theile des Unterlappens ist diese Verdickung des peribronchialen Bindegewebes und der Bronchialwand selbst eine so starke, dass das Lumen der grösseren Bronchien verengt erscheint; die Blut- und Lymphgefässe klaffen auf dem Querschnitt. In dem Lumen der Lymphgefässe und einiger kleinsten Bronchien findet sich ein gelbrother, bröcklicher Inhalt. Der oben erwähnten Pleuranarbe des Unterlappens entspricht eine Verdickung des Bindegewebes der Lunge selbst, das Gewebe an dieser Stelle ist stark pigmentirt und bildet eine Narbe. In dem subpleuralen Lungengewebe besonders des oberen Theiles des Unterlappens finden sich zahlreiche Ecchymosen. Die peribronchialen Lymphknoten sind stark anthrakotisch, sie sind zum Theil in unregelmässige, gelbliche, steinharte Concremente verwandelt. Mehrere derselben umschliessen ringsum die Theilungsstelle des linken Hauptbronchus, dessen Aeste von kirschkerngrossen Lymphknoten umgeben sind, die in derbem, anthrakotischem Bindegewebe kleine weisse centrale Herde enthalten. Die in sie einmündenden Lymphgefässe sind von gelblichen, bröcklichen Massen erfüllt. An den grossen Blutgefässen der Lunge lässt sich makroskopisch ausser einer starken

Verdickung der Wand und deren markiger Infiltration nichts Besonderes nachweisen, ein Durchbruch in sie findet sich so wenig wie in die grösseren Bronchien.

Die makroskopische Diagnose lautete daher, wie oben angegeben und fand durch die nun folgende mikroskopische Untersuchung ihre volle Bestätigung.

Untersucht wurden aus beiden Lungenlappen Stücke 1) von dem Hauptbronchus mit anstossendem Lungengewebe, 2) von dem luftleeren, markigen Gewebe mit dem anstossenden, anscheinend normalen Lungengewebe, 3) von der Oberfläche mit der zugehörigen Pleura. Ausserdem wurden untersucht: Theile des linken Hauptbronchus, der grossen Blutgefässe und mehrere nicht verkalkte Lymphknoten aus dem Lungenhilus. Die Schnitte, in absolutem Alkohol gehärtet, oder der frischen Lunge entnommen, wurden mit Hämatoxylin-Eosin oder Alaun-Carmin gefärbt und in Glycerin, bezw. Canada-balsam aufbewahrt.

Das mikroskopische Verhalten beider Lungenlappen ist ein so völlig gleiches, dass Nachfolgendes für beide gelten kann.

Die Schnitte, welche den Bronchus, die ihn begleitenden Gefässe und das umgebende Lungengewebe enthalten, ergeben folgenden Befund:

Das Lungengewebe lässt sich als solches nur aus der Anordnung des Bindegewebes in Gestalt normaler Lungenalveolen erkennen. Die Alveolarwand bietet ausser zelliger Infiltration und Anthrakose nichts Besonderes dar. Statt durch die normalen Alveolarepithelien aber ist es bedeckt von hohen cylindrischen und spindelförmigen Zellen mit grossem, ovalem Kern, welche überall von den Alveolarwänden ausgehen. Ihr Protoplasma ist fein granulirt, die Kerne, bis zu drei und mehr in einer Zelle, sind gross, besitzen einen hohen Chromatingehalt. Sie finden sich stets an der Basis der Zellen, welche, soweit sie der Alveolarwand direct aufsitzen, nirgends fettig entartet sind. Ein Theil der Alveolen zeigt diese Zellen in doppelter und mehrfacher Lage, andere sind von grossen Epithelien vollkommen erfüllt. Doch verschwindet in diesem Falle die cylindrische Form der Epithelien von der Alveolarwand nach dem Lumen hin, an ihre Stelle tritt eine mehr cubische und schliesslich dem Plattenepithel sich nähernde Form, so dass die Alveolen in der Mitte ein Mosaik polygonaler Plattenepithelien enthalten. Dieselben zeigen fast nirgends regressive Metamorphosen. Intercellularsubstanz lässt sich nicht nachweisen. In den Zellen finden sich zuweilen kreisrunde, helle Flecken mit doppeltem Contour. Der Umstand, dass diese in den mit Alkohol-Aether behandelten Schnitten viel häufiger vorkommen, als an frischen Präparaten, lässt in ihnen frühere Fetttropfen vermuthen. An den mit Alkohol-Aether ausgeschüttelten Schnitten bleibt der Epithelbelag trotz allen Bemühens, ihn zu entfernen, fast vollständig bestehen, nur im Centrum der Alveolen fallen zuweilen Zellen aus. Auch an Schüttelpräparaten der frischen Schnitte erweisen sich die Epithelien im innigsten Zusammenhang mit der Alveolarwand, während sie aus den Lymphgefässen völlig verschwinden. In der Umgebung der Bronchien und Gefässe finden wir die gleichen, grossen

Plattenepithelien in die Bindegewebsspalten eingelagert. In senkrechten und schrägen Zügen steigen sie gegen das Lumen der Bronchien an, wobei die perivascularären Lymphgefäße völlig erfüllt werden. In der Adventitia und Media der grossen Blutgefäße, besonders der Lungenvenen, sowie in der Bronchialwand finden sich die Zellen in Längszügen angeordnet, die zu breiten Bändern und Haufen anwachsen, während die Lymphgefäße selbst den Anschein solider Epithelstränge haben. Wo an den Schüttelpräparaten ihr Inhalt ausgefallen ist, erscheint ihr Endothelbelag unversehrt, oder aber er fehlt, jedenfalls aber bietet er keine Wucherungserscheinungen dar. Nirgends findet sich in unserem Falle das von Stilling¹ beobachtete Eindringen des Tumors in die Intima der Blutgefäße, wohl aber ist dieser zwischen Nervenbündel und hauptsächlich in die Lymphscheiden der grösseren Bronchialnerven eingebrochen, ohne dass an diesen Entartungserscheinungen nachweisbar sind. Sehr charakteristische Bilder ergeben sich bei der Betrachtung der Bronchialwand. In Form breiter Bänder finden sich die Geschwulstzellen zwischen den Knorpelscheiben und liegen hier oft in dichten Massen beisammen, so dass der alveoläre Bau verloren geht. Alles Fettgewebe ist aus dem peribronchialen Bindegewebe verschwunden, häufig finden sich Anhäufungen von Lymphkörperchen an der äusseren oder inneren Knorpelseite. Die hier, wie zwischen den Knorpelscheiben reichlich vorhandenen Schleimdrüsen sind atrophisch, der Durchmesser der Endbläschen ist auf ein Drittel des normalen reducirt, statt der breiten und hohen Epithelien enthalten sie kleine cubische Zellen, dicht neben einander stehend, zum Theil schleimig degenerirt. Um die so veränderten Schleimdrüsen finden sich oft Anhäufungen von Rundzellen oder stark tingirten Kernen ohne deutlichen Protoplasmasaum. An der Innenseite der Bronchialknorpel ziehen, parallel zum Bronchiallumen, verzweigte Epithelstränge hin, andere steigen senkrecht gegen die Mucosa an und verbreiten sich in dieser netzartig, oder erfüllen sie, — und dies ist besonders an den Stellen der Fall, die den Lücken zwischen den Knorpelstücken entsprechen — fast vollständig. Die kleinen Aestchen der Bronchialvenen werden dabei gelegentlich durchbrochen und ausgefüllt, die Arterien sind strotzend mit Blut gefüllt, auch kleine Hämorrhagien in der Schleimhaut, direct unter der Tunica propria finden sich hin und wieder. Diese letztere leistet überall Widerstand, sie ist verdickt und homogen, und unter ihr findet sich oft eine dichte zellige Infiltration. Das Bronchialepithel ist meistens verloren gegangen; wo es erhalten ist, besteht es aus den gewöhnlichen Flimmerepithelien.

Ein etwas anderes Bild bieten die aus dem Inneren beider Lungenlappen entnommenen Schnitte. Sie zeigen uns offenbar die ältesten Theile der Geschwulst. Hier ist die Struktur des Lungengewebes stellenweise ganz undeutlich, nur mit Mühe erkennt man die Grenzen der Lungenalveolen dadurch, dass auf den schmalen, zuweilen zellig infiltrirten Alveolarsepten die Cylinderepithelien dichte Reihen bilden, deren Kerne, an der Basis der Zellen einander zugekehrt, durch die stärkere Färbung dunklere Linien bilden,

welche die Alveolen abgrenzen. Alle Alveolen in diesen centralen Lungenabschnitten sind von grossen, polygonalen Epithelien dicht erfüllt, welche sich zum Theil nur undeutlich färben. Der Beginn der Verkäsung zeigt sich hier auch durch den stellenweisen Mangel der Kernfärbung und durch die Trübung des Zellprotoplasmas. Die von kleinen, schwarzen Kohlenpartikeln umgebenen Lymphgefässe und kleinen Bronchialvenen sind von den gleichen, zum Theil verkästen Epithelien dicht erfüllt. Lungenarterie und -vene haben auch hier insofern Widerstand geleistet, als die vollkommen diffuse Durchsetzung ihrer Wand durch Tumorgewebe nur bis zur Intima reicht. Nicht so die 1—2 mm starken Bronchien. Während einzelne derselben bis zu der stark verdickten, glasig aussehenden Membrana propria von grossen, oft mehrkernigen Plattenepithelien derartig durchwuchert sind, dass der alveoläre Bau der Geschwulst nur noch nahe dem Bronchiallumen erkennbar ist, hat der Tumor die Wand anderer durchbrochen. In dem Lumen angekommen haben die Geschwulstzellen, an der Oberfläche von keiner bindegewebigen Membran abgegrenzt, wieder die Form grosser Spindeln und schlanker Cylinder angenommen, doch sitzen sie nur theilweise der Geschwulst mit zugespitztem Ende auf, während andere frei in dem Lumen der Bronchialstämmchen ohne jeden Zusammenhang mit dem Tumor umherliegen. Doch gilt dies nur für die kleinsten Bronchialzweige, welche des Knorpels wie der Schleimdrüsen entbehren. An den grösseren fehlen Wucherungserscheinungen des Epithels der Schleimhaut und Schleimdrüsen auch dann, wenn die ganze Wand des Bronchus von der Geschwulst durchsetzt ist. In diesem Falle bleiben die Knorpelspangen, die ganz atrophischen Drüsen mit ihren Ausführgängen, sowie die benachbarten Arterien und Nerven deutlich nachweisbar. Auffallend ist in diesen ganz in die Geschwulst aufgegangenen, centralen Lungenabschnitten das gänzliche Fehlen von Wucherungserscheinungen seitens des Bindegewebes, in welchem die Epithelien enthalten sind. Nur die Intima der Arterien ist stellenweise sehr gewuchert und derartig verdickt, dass von ihrem Lumen nur ein Spalt übrig bleibt.

Was die Schnitte aus der Lungenoberfläche anbelangt, so ergibt sich für sie eine Verschiedenheit. Es ist nemlich der obere Theil des unteren Lappens und die Basis des Oberlappens mehr ergriffen als der Rest der Lunge. Schnitte aus diesem letzteren zeigen neben Emphysem und Anthrakose keine weitere Veränderung, als eine gleichmässige, am besten mit einer guten Injection zu vergleichende Erfüllung der pulmonalen, wie pleuralen Lymphgefässe mit grossen, polygonalen Epithelien.

Die der Peripherie der vorher erwähnten Lungenabschnitte entnommenen Präparate hingegen sind, was ihre kleineren Bronchien und Gefässe anbetrifft, etwas stärker von der Geschwulst ergriffen, die auch in das umgebende Lungengewebe eindringt. Daneben findet sich eine starke Zellinfiltration der etwas verdickten Alveolarsepten. Die kleineren Venen und Lymphgefässe sind mit den Geschwulstzellen vollgestopft, die Alveolen sind von Blut erfüllt und zeigen eine mässige Desquamation des Alveolarepithels. Solche desquamirte Epithelien unterscheiden sich bei der Färbung mit Alauncarmin

leicht von den schön dunkelroth gefärbten Geschwulstzellen durch einen bräunlichen Farbenton, durch das Fehlen des Zusammenhangs unter einander und durch die Erscheinungen der fettigen Degeneration. Besonders an der Grenze des Tumors, wo er von zahlreichen bronchopneumonischen Heerden umgeben ist, sind diese Unterschiede deutlich.

Die Pleura ist, wie bei der makroskopischen Beschreibung schon erwähnt wurde, stellenweise stark verdickt und in dichtes skleröses Bindegewebe verwandelt, in welchem jedoch keine Epithelstränge nachzuweisen sind, selbst nicht in unmittelbarer Nähe dicht gefüllter, pleuraler Lymphgefässe. Gerade diese letzteren eignen sich am besten zur Untersuchung des Verhaltens ihres Endothelbelags. Derselbe fehlt an Schüttelpräparaten häufig, wo er aber erhalten ist, besteht er aus den dünnen, bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin leicht nachweisbaren Platten, die sich zum Theil im Zusammenhang etwas von der Unterlage abheben. Eine Betheiligung derselben an der Geschwulstbildung durch Proliferation fehlt in unserem Falle.

Der linke Hauptbronchus verhält sich bis auf die Erfüllung einiger Lymphgefässe mit den grossen, polygonalen Geschwulstzellen normal, wie die grossen Pulmonalgefässe vor ihrem Eintritt bzw. Austritt.

Die peribronchialen Lymphknoten aus dem Lungenhilus enthalten im Centrum, jedoch nicht in deutlichen Alveolen angeordnet, grössere Heerde desselben Materials, wie wir es in den übrigen Lungenlymphbahnen fanden. Ihr bindegewebiges Stroma ist in derbes, sehnig glänzendes Bindegewebe verwandelt, dabei besteht starke Anthrakose. Vom Bau dieser Lymphknoten ist in Folge dessen nicht mehr viel zu erkennen.

2) Kindkopfgrosse Lunge eines Hundes, über welche alle eingehenderen Angaben fehlen. Als zufälliger Befund bei der Section des zu physiologischen Versuchen benutzten Thieres fand sich der Unterlappen in einen grossen Tumor verwandelt. Bei der Abwesenheit jeder anderen Geschwulst und wegen des näher anzugebenden makroskopischen Befundes wurde ein primäres Carcinom der Lunge diagnosticirt. Das Präparat gelangte durch die Güte des Herrn Prof. Schiff im Jahre 1889 in die Sammlung des pathologischen Institutes zu Genf.

Die Lunge war offenbar nirgends verwachsen, denn die Pleura ist völlig normal, weder verdickt noch von Auflagerungen bedeckt. Der Oberlappen ist atelektatisch und bildet ein schlaffes, kaum 6 mm dickes, blaugraues Band. In gleicher Weise verhält sich der äussere Rand des Unterlappens, der in der Breite von 25 mm schlaff an dem Rest dieses Lappens hängt. Diese atelektatischen Lungentheile sind mit Ausnahme einer starken Anthrakose anscheinend unverändert. Der übrige, bei weitem grösste Theil des Unterlappens ist in einen derben Tumor verwandelt, der von unverdickter Pleura überzogen, auf der Schnittfläche gelappt erscheint. Neben ausgedehnten käsigen Theilen enthält er einzelne, mehr markige, von Bindegewebe umgebene Heerde und ausserdem andere, welche beim Betasten und Schneiden die Consistenz spongiösen Knochens besitzen. Einzelne, von bindege-

webiger Kapsel eingeschlossene, kugelige Knoten sind völlig erweicht und verkäst, sie lassen sich ohne Mühe aus der Geschwulst auslösen. Dies letztere gilt auch für die anscheinend verknöcherten Tumoren. An der Peripherie sind andere, ebenfalls kugelige Knoten bis zur Grösse einer Kirsche in das scheinbar normale Lungengewebe eingesprengt. Dieselben sind nicht deutlich längs der Bronchien angeordnet. Das in der Geschwulstmasse vorhandene Bindegewebe bildet derbe, grauschwarz pigmentirte Züge von fast sehnigem Aussehen. Die beinahe gänzlich verkäste und erweichte Geschwulst erstreckt sich vom Hilus aus bis zur makroskopisch normalen Pleura. Die Bronchien ziehen frei durch den Tumor hin, das peribronchiale Bindegewebe mit den Gefässen und Nerven ist in denselben aufgefangen. Nirgends jedoch lässt sich das Eindringen der Geschwulst in die Bronchien nachweisen, auch fehlen Verdickungen oder Ulcerationen der Bronchialschleimhaut. Die Vena pulmonalis des Unterlappens ist durch einen ihrer Wand fest aufsitzenden, derben Pfropf ausgefüllt, dessen freies, zugespitztes Ende in das Lumen der Hauptvene hineinragt. Nur ein Ast derselben, der vom oberen und äusseren Rande des Unterlappens kommt, sowie derjenige des Oberlappens sind durchgängig. Die Arteria pulmonalis ist, abgesehen von einer ziemlich starken Kalkeinlagerung in ihrer Wand, unverändert. Die pleuralen Lymphgefässe sind mässig erfüllt von einer gelblichen Masse, die pulmonalen sind in der Geschwulst nicht zu erkennen. Lymphknoten im Hilus sind an dem Präparat nicht aufzufinden.

Bei der Abwesenheit jeder anderen Geschwulst in den übrigen Organen des Thieres, sowie bei dem makroskopischen Verhalten konnte nur an einen primären Lungenkrebs gedacht werden. Diese Vermuthung wurde durch den mikroskopischen Befund bestätigt.

Zur Anfertigung der Präparate sind nur die peripherischen, subpleuralen Theile der Lunge geeignet, alle mehr dem Hilus benachbarten sind verkäst.

Mikroskopischer Befund. An Schnitten aus dem Lungenhilus lässt sich nur so viel ersehen, dass die Wand der grossen Bronchien bis zur Membrana propria hin durchsetzt ist von in vielfach gewundenen Schläuchen angeordneten, niedrigen Cylinderzellen, deren Kerne sich nicht färben und deren Protoplasma trübe und körnig ist. Die spärlichen Bronchialknorpel sind wohl erhalten, die Schleimdrüsen sind atrophisch oder fehlen, das Epithel der Bronchien ist nicht erhalten.

Die der Peripherie der Geschwulst entnommenen Schnitte bieten folgendes Verhalten dar:

Das Bindegewebe ist im Allgemeinen sehr verdickt, stark anthrakotisch, oft zu glänzenden, parallelen Lamellen geschichtet. Besonders um die grösseren Blutgefässe herum ist die Bindegewebswucherung stark ausgeprägt. In diesem verdickten Bindegewebe finden sich zahllose Gänge und Höhlen, die jedoch nur theilweise in Gestalt und Anordnung den Lungenalveolen entsprechen, oft aber diesen in keiner Weise ähnlich sind. Glatte Muskelfasern finden sich zuweilen in schleifenförmiger Anordnung um diese Alveolen. Dieselben sind ausgekleidet von cylindrischen Epithelien, mit grossem,

ovalem, der Basis zugekehrtem Kern, die überall einen einschichtigen Belag bilden. In jedem der Präparate fallen runde Herde auf, die in ihrer Struktur nichts mit dem Lungengewebe gemeinsam haben. Sie enthalten zahlreiche, nach allen Richtungen verlaufende Schläuche von Cylinderepithelien, die auf einem zarten, vielverzweigten Bindegewebe als stets einschichtiger Belag aufsitzen und durch diese Anordnung an das bekannte Bild des Cylinderzellenkrebses des Darmes erinnern. Diese Herde sind von einem parallelfaserigen, mehrere concentrische Schichten bildenden Bindegewebe umschlossen, in dem langgestreckte, ebenfalls von Cylinderzellen erfüllte, unter einander communicirende Spalten verlaufen. Ausserdem finden sich gerade in diesen Spalten in grosser Menge die von Langhans¹⁹ beim Cylinderzellenkrebs der Lunge aufgefundenen, von ihm „Corpora amylacea“ benannten Concremente. Dieselben zeigen auch in unserem Falle alle die von Langhans¹⁹ auf Taf. 18, Fig. 12 in Bd. 38 dieses Archivs abgebildeten Formen, haben oft einen hyalinen Glanz und zeigen in diesem Falle die für hyaline Massen charakteristische Färbung mit Hämatoxylin, Eosin, Carmin u. s. w. Zum grössten Theil aber sind sie verkalkt und färben sich gar nicht oder nur an der Peripherie. Eine concentrische Schichtung besitzen sie regelmässig, eine Art undeutlicher radiärer Streifung nur dann, wenn sie völlig verkalkt sind und auch dann nur in ganz seltenen Fällen. Niemals reagiren sie, wie die von Friedreich entdeckten Schichtkörper der Lunge auf Jod. Besonders auffallend aber ist in einzelnen dieser, wie gesagt, von einer bindegewebigen Hülle umgebenen Geschwulstknoten die Verknöcherung des Stromas. Dieselbe ist theils eine vollständige, theils ist das Bindegewebe nur in osteoides Gewebe verwandelt, theils zeigt es nur eine Anordnung zu parallelen, glänzenden, fast kernlosen Streifen. Die Cylinderepithelien der Geschwulst sitzen entweder dem Knochen direct auf, der durch die Natur der Knochenkörperchen, die parallelfaserige Grundsubstanz, die Havers'schen Kanälchen und deutliche Markkanäle sich als ächter Knochen erweist, oder aber nur ein Theil des bindegewebigen Stromas, die tiefste Schicht, ist verknöchert, während sich an dieser osteoides und schliesslich skleröses Bindegewebe anschliesst, das von den Geschwulstzellen bedeckt ist (Fig. 2, Taf. V). Alle Lymphgefässe dieser Geschwulsttheile, sowie diejenigen des anstossenden Lungengewebes sind von Cylinderepithelien erfüllt, die eine besonders schöne Injection der Lymphbahnen in der Umgebung der Pulmonalgefässe bewirkt haben.

Die für die Entstehung der Geschwulst interessantesten Bilder ergeben sich bei der Betrachtung der Schnitte von der Grenze des Tumors, wo dieser an das atelektatische Gewebe des äusseren Lungenrandes angrenzt. Hier zeigt sich schon makroskopisch, dass die krankhafte Veränderung des Gewebes an den Verlauf der Bronchien geknüpft ist. Beim Versuch, diesen Theil der Lunge von den Bronchien aus zu injiciren, dringt die Injectionsmasse mit Leichtigkeit in die Geschwulstmassen selbst ein. Fig. 3 Taf. V stellt die Verhältnisse dar, wie sie in den Schnitten aus diesem jüngsten Theil der Geschwulst sich darbieten. Der kleine Bronchus Br. zeigt eine

Auskleidung mit einschichtigem Cylinderepithel, welches sich an einer Stelle im Zusammenhang abgehoben hat. Dasselbe findet sich in starker Wucherung begriffen, hat die Muscularis an mehreren Stellen durchbrochen und ist überall in das umgebende Lungengewebe eingedrungen. Die Alveolenwand ist von einem einschichtigen Belag von niedrigen Cylinderzellen bedeckt, dessen Zusammenhang mit dem Bronchialepithel sich an zahlreichen Präparaten nachweisen lässt. Besonders auf dem Längsschnitt getroffene Bronchioli sind in dieser Hinsicht lehrreich. An ihnen sieht man, dass das Schleimhautepithel sich bald papillenartig in das Lumen erhebt, bald in das umgebende Lungengewebe einsenkt. Eine Zweideutigkeit in der Beurtheilung dieser Verhältnisse ist in unserem Falle ausgeschlossen. Das Stroma der Geschwulst, die Alveolarsepta, die sehr reich an glatten Muskelfasern sind, zeigt den Beginn einer interstitiellen Entzündung durch starke Zellinfiltration. Von der Alveolarwand gehen ebenfalls oft papillenartige Erhebungen aus (Fig. 3 P), und durch deren wiederholte Verzweigungen ergeben sich die bereits mit dem Cylinderzellenkrebs des Darms verglichenen Bilder. Auch die Gefässwand in diesen Präparaten ist verdickt und in Wucherung begriffen. Die oben erwähnten Schichtkörper finden sich ebenfalls in diesen jüngsten Theilen der Geschwulst (Fig. 3 C. fl.). Während wir diese Veränderungen in der Umgebung der kleineren Bronchien beobachten, finden wir weiter nach der Peripherie hin im Lumen der Lungenalveolen bronchopneumonische Produkte: zahlreiche desquamirte, verfettete Epithelien, Eiterkörperchen und rothe Blutkörperchen. Der Epithelbelag zeigt hier nie cylindrische Formen, wohl aber ragen die Epithelien in das Lumen der Alveolen hinein (A. E. der Fig. 3). Bei der Färbung mit Alaun-Carmin unterscheiden sie sich, wie in Fall 1 angegeben wurde, leicht von den Cylinderzellen der Geschwulst.

Ueberall an der Grenze derselben gegen das bronchopneumonisch veränderte und atelectatische Lungengewebe hin finden wir die in der Figur 2 abgebildeten Verhältnisse: den Zusammenhang des Bronchialepithels mit dem Cylinderepithel der Umgebung.

Die Pleura, auch dort wo der schon in Verkäsung begriffene Theil des Tumors bis an sie heranreicht, ist normal. Ueberall ist dem Vordringen der Geschwulst durch die in der Pleura des Hundes stark entwickelte, zierlich gewellte, elastische Membran eine Grenze gesetzt, die nicht überschritten wird. Ausser der Erfüllung der grossen pleuralen Lymphgefässe zeigt die Pleura keine Veränderung. Der in der Vena pulmonalis und ihren Aesten verzweigte Pfropf ist mit ihrer Wand fest verwachsen und besteht aus einem der Tumormasse analogen Material. Die Vene selbst zeigt auf dem Querschnitt eine ganz unregelmässige Form, bedingt durch eine starke Wucherung aller Schichten ihrer Wand. In derselben finden wir reichliche Zapfen und Schläuche von cubischen bis cylindrischen Epithelien, unter denen ein continuirlicher Endothelbelag nachweisbar ist. Diese Epithelstränge stehen in Verbindung mit den von einem schönen, einschichtigen Cylinderepithel

ausgekleideten Alveolen des perivascularären Lungengewebes einerseits, sowie mit dem den Venenthrombus bildenden Gewebe andererseits. Dies letztere zeigt folgende Zusammensetzung. Ein weitmaschiges bindegewebiges Stratum füllt das Lumen der Vene aus und ist von der Intima der Vene nirgends abzugrenzen. Blutgefässe dringen aus der Venenwand in dasselbe ein, zugleich aber auch die Geschwulst, die hier die Maschen überall mit kleinen polygonalen Epithelien ausfüllt. Dieselben zeigen in der Nähe der Venenwand und, wo sie den von der Intima ausgehenden papillenartigen Wucherungen aufsitzen, ein stärkeres Fixationsvermögen für die benutzten Farben, als der Tumor in der Lunge selbst, von dessen überall gleichmässig cylindrischen Zellen sie sich durch die erwähnte Form und geringere Grösse unterscheiden. Die grosse centrale Masse des Thrombus aber ist völlig verkäst, und enthält zahlreiche Epithelperlen, die bei Alauncarminfärbung einen gelben Ton annehmen. Die nekrotischen Theile selbst färben sich fast gar nicht, eine Kernfärbung fehlt und die Zellen selbst erscheinen oft wie fein gezahnt bei stark körnigem, getrübbtem Protoplasma und undeutlichem, grossem Kern. Concretionen, wie sie oben aus der eigentlichen Geschwulst beschrieben wurden, fehlen in dem Venenthrombus.

Fassen wir das Resultat der mikroskopischen Untersuchung beider Fälle kurz zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Im Fall 1 handelt es sich um ein Plattenepithelcarcinom, welches, so weit die Epithelien der Wand der Lungenalveolen aufsitzen, cylindrische Zellformen darbietet, die, ähnlich dem Verhalten des Epithels der Schleimhäute oder der Haut, allmählich in Plattenform übergehen. Ueberall dringt die Geschwulst in die Lymphbahnen ein, bildet gewissermaassen eine vollendete Injection derselben in directer wie retrograder Richtung und durchbricht die kleinsten Bronchien und Gefässe. Eine besondere Betheiligung der Pleura fehlt.

Fall 2 ist ein typischer Cylinderzellenkrebs der Lunge, welcher die gleiche Verbreitung in derselben gefunden hat. Auch hier sind die Alveolenwände ausgekleidet von Cylinderepithelien, die aber stets nur einen einschichtigen Belag bilden und ihre Form nur in dem carcinomatösen Thrombus der grossen Pulmonalvene geändert haben. Als besondere Combination ist die theilweise Verknöcherung des bindegewebigen Stromas hinzuge treten und eine Bildung ausserordentlich zahlreicher, zum Theil verkalkter Concretionen erfolgt. Auch in diesem Fall hat sich die Pleura nicht activ an der Geschwulstbildung betheiligt.

Diese beiden Fälle von primärem Lungenkrebs haben neben

manchen Verschiedenheiten in ihrem histologischen Verhalten zweierlei mit einander gemein:

- 1) die Metaplasie der Alveolarepithelien,
- 2) die Erfüllung der Lymphbahnen mit den epithelialen Geschwulstzellen.

Um diese beiden Erscheinungen in ihrer Bedeutung für die Aetiologie und Entwicklung des Lungenkrebses leichter zu beurtheilen, ist es angezeigt, auf das Vorkommen der Metaplasie der Alveolarepithelien, sowie auf das Verhalten der Lymphgefässe der Lunge bei den verschiedenen Affectionen der Lunge im Allgemeinen näher einzugehen.

Das Alveolarepithel der Lunge besteht nach Koelliker aus drei-, vier- oder mehrseitigen, bald einzeln, bald in Gruppen zwischen grösseren, kernlosen Plättchen angeordneten Zellen. Während diese beiden Zellarten unter normalen Verhältnissen kaum über das Niveau der Alveolarwand hervorragten, ändern sie bei entzündlichen Reizen in bekannter Weise ihre Form derart, dass sie die ihnen während der Entwicklung eigene cubische Form wieder annehmen, die auch nach vollendeter Evolution in den Bronchioli respiratorii zum Theil bestehen bleibt. So sehen wir schon bei der acuten desquamativen wie katarrhalischen und in geringem Maasse auch bei der fibrinösen Pneumonie (Birch-Hirschfeld²⁰) die flachen Alveolarepithelien zu mehr sphärischen Gebilden sich entwickeln, die durch gegenseitigen Druck cubische und selbst cylindrische Gestalt annehmen können. Auch in den Bronchiolen findet dabei eine lebhafte Proliferation der cubischen Epithelien statt. Doch zeichnen sich diese formveränderten, proliferirenden Epithelien durch eine grosse Neigung zu regressiven Metamorphosen aus, so dass die einzelnen Zellindividuen kein ächtes Mosaik bilden, sondern ohne Zusammenhang unter einander im Lumen der Alveolen liegen und entweder durch Entartung und Resorption oder durch Expectoration eliminiert werden oder verkäsen. Intensiver wird die Metaplasie des Alveolarepithels und die Proliferation in den Bronchiolen bei chronischen Reizen des Lungengewebes. Es tritt eine zuerst von Friedländer²¹ eingehender untersuchte Wucherung der Epithelien ein, derart dass sich zunächst in der Umgebung des Bronchus Züge von polygonalen bis cubischen Epithelien finden, die

vom Bronchialepithel abstammen. Auch die Epithelien der zunächst gelegenen Alveolen gerathen in Wucherung, es erscheint statt des typischen Plattenepithels eine Auskleidung derselben mit cubischen, selbst cylindrischen Zellen. Dieselbe fehlte bei Friedländer's Versuchen behufs Erzeugung einer Pneumonie durch Vagusdurchschneidung fast nie vom Beginn der dritten Woche an. Dieselben Erscheinungen fand dann später Arnold²² als häufigen Befund bei seinen Untersuchungen über Miliartuberculose. Constanter noch ist die Metaplasie des Alveolarepithels, welche die Wucherung des interstitiellen Lungengewebes bei der chronischen, syphilitischen Pneumonie begleitet, wie sie Cornil und Ranvier²³ in ihrem Lehrbuch der pathologischen Histologie abbilden, und wie ich sie bei einem im verfloßenen October secirten Manne mit ausgedehnter Ulceration des Rectums und weisser, disseminirter Pneumonie beobachten konnte. Dieselbe kann stellenweise das Bild eines Cylinderzellenkrebses vortäuschen, ja Ziemssen¹² erklärt, wie oben kurz erwähnt, die Entstehung eines von ihm im Verlauf einer antisymphilitischen Cur eines Luetikers beobachteten primären Lungenkrebses durch atypische Wucherung der metaplasirten Alveolarepithelien. Dieses Verhalten der Alveolarepithelien, bei Wucherungsprozessen seine ihm während der Entwicklung eigene Form wieder anzunehmen, wurde von Friedländer²¹ auch bei secundärem Lungensarcom beobachtet, am auffallendsten aber und stärksten wird es beim „Endothelkrebs“ der Pleura und Lunge (Wagner¹⁴, Schulz¹⁵, Neelsen¹⁶ u. s. w.), bei der „Lymphangitis carcinomatodes“ (Schottelius¹³) gefunden. Hier sieht Neelsen¹⁶ eine „metabolische Umwandlung“ der Alveolarepithelien in einen Belag von Zellen, „welche in Form und Anordnung vollkommen einem einschichtigen Cylinderepithel gleichen, während in der Mitte ein freies Lumen übrig bleibt“. Diese Cylinderepithelien sind nach Neelsen nicht der Ausdruck des Einwachsens eines Tumors in die Alveolen, sondern man hat die Ueberzeugung, „dass sie einer Umwandlung und Wucherung der Gewebselemente der Lunge selbst ihre Entstehung verdanken“.

Unter solchen Verhältnissen ist wohl a priori der Gedanke berechtigt, dass die aus irgend welcher Ursache wieder den embryonalen Charakter annehmenden

Alveolarepithelien bei der allen Geweben im Allgemeinen in ihrer Jugendform zukommenden Proliferationsenergie die Bildung auch eines atypischen Proliferationsproduktes, einer epithelialen Geschwulst, veranlassen können, wie dies von Perls⁸, Lataste-Malassez⁹ und Anderen für die Histogenese des primären Lungenkrebses behauptet wird. —

Ein zweites gemeinsames Verhalten der oben beschriebenen Lungenkrebsen sahen wir in der Erfüllung der Lymphbahnen der Lunge und Pleura durch das Geschwulstmaterial.

Das Lungenlymphgefäßsystem besteht bekanntlich aus einem tiefen, pulmonalen und einem oberflächlichen, pleuralen Kanalnetz. Jenes hat seine Wurzeln in der Alveolarwand und führt in dem peribronchialen Bindegewebe in der Wand der Bronchien und Gefäße, sowie in den Nervenscheiden den Hilusdrüsen zu; dieses steht an seinem Ursprung durch die Stomata der Pleuralendothelien in Communication mit dem Pleurasack und führt, indem es sich mehrfach in das Lungengewebe einsenkt und wieder zur Pleura erhebt, ebenfalls dem Lungenhilus zu, um sich entweder mit dem tiefen, pulmonalen System zu vereinigen und mit gemeinschaftlichen Ausführungsgängen in die Lymphknoten des Lungenhilus zu ergießen, oder getrennt in diese bezw. direct in den Ductus thoracicus zu münden.

Bemerkenswerth ist die Eigenschaft der pulmonalen Lymphgefäße, sich vom Hilus aus gegen die Stromesrichtung mit ausserordentlicher Leichtigkeit injiciren zu lassen, ein Umstand, welcher Cruveilhier²⁴ vermuthen liess, dass dieselben keine Klappen besitzen.

Eine Communication beider Lymphbahnen durch Anastomosen ihrer Wurzeln ist durch Injection allerdings noch nicht nachgewiesen, aber auch hier kommt, wie seinerzeit bei der Streitfrage über die Existenz der Alveolarepithelien, die Beobachtung pathologischer Thatfachen der Forschung des Histologen zu Hülfe. Denn die gemeinsame Theilnahme der pulmonalen wie pleuralen Lymphgefäße an allen pathologischen Prozessen des Lungenparenchyms lässt über die Existenz ihrer Anastomosen keinen Zweifel bestehen. Diese Theilnahme aber ist eine besonders innige, wenn sie auch in den deutschen Lehrbüchern wenig oder nicht betont wird. Bekannt ist die Aufnahme der Kohle, des

Zinnober und anderer Farbstoffe durch die Lymphbahnen der Lunge, wo immer diese Massen eingeathmet werden und auch experimentell ist dieselbe in ihrer grossen Schnelligkeit von v. Wittich²⁵ bewiesen worden. Vermittelt aber wird sie theils durch die Wanderzellen, theils aber auch kann sie ohne deren Vermittelung vor sich gehen (Arnold²⁶). Weniger bekannt aber ist die Thatsache, dass das für alle acute Pneumonien charakteristische Exsudat der Alveolen sich stets auch in den Lymphgefässen findet (Cornil und Ranvier²⁷). Koester²⁸ beobachtete eine derartige Ausfüllung derselben bei den verschiedenen Pneumonien, dass er Bilder entstehen sah, „die man für Carcinom halten würde“. Die Betheiligung der Pleura an den zahlreichen Erkrankungen der Lunge findet gerade durch dieses Verhalten der pulmonalen und pleuralen Lymphgefässe ihre Erklärung.

Dass zur Erfüllung beider Lymphgefässnetze ausser den erwähnten Anastomosen der rückläufige Lymphstrom eine hervorragende Rolle spielen muss, bedarf wohl keines Beweises.

Drei Factoren aber erleichtern die, um mit Waldeyer²⁹ zu reden, oft so complete Füllung der Lymphgefässe, wie sie nur die beste anatomische Injection liefern kann.

Zunächst ist die Injection der peribronchialen Lymphgefässe, wie erwähnt, eine ganz besonders leichte, sodann ist hier die Respiration sicher von grossem Einfluss, die bei den verschiedenen Erkrankungen des Lungenparenchyms in Form heftiger Hustenstösse auf die Bewegung des Inhaltes der Lymphgefässe, wie der Gefässe der Lungen im Allgemeinen, einwirkt. Der dritte und wesentlichste Factor aber dürfte in der Behinderung des Abflusses des Inhaltes der Lymphgefässe zu suchen sein, die im Falle der Verlegung der Lymphknoten des Hilus aus irgend welchem Grunde eintreten muss. Dass dann eine Umkehr der normalen Stromesrichtung eintreten muss, für die, wie wir gesehen, in der Lunge besonders günstige Verhältnisse vorhanden sind, ist selbstverständlich. Eine solche Verstopfung der Lymphknoten des Lungenhilus kann aber eintreten, indem entweder die Bahn selbst durch chronische, interstitielle Wucherung eingeengt wird, wie dies besonders im höheren Alter fast stets der Fall ist, oder indem ein pathologisch veränderter Inhalt, der vermöge seiner Qualität schwerer passiren kann, die Lymphknoten oder Gefässe

verlegt. Beide Factoren wirken wohl häufig zusammen beim Lungenkrebs und bedingen dann im Verein mit den vorher erwähnten die gänzliche Füllung des Lungenlymphsystems. Diese Thatsache wird durch v. Recklinghausen³⁰ auf S. 173 seines Handbuches der Störungen des Kreislaufes und der Ernährung speciell erwähnt. Schon Virchow³¹ veröffentlichte vor beinahe 40 Jahren drei hierhin gehörige Beobachtungen, und erklärte diesen Vorgang durch ein directes Hineinwachsen einerseits und ein Fortgeschwemmtwerden von Tumormasse andererseits. Weitere Beobachtungen wurden veröffentlicht von Wagner³², Liouville³³, Waldeyer³⁴, Troisier³⁴, Raynaud³⁵, Fraentzel³⁶ und Anderen.

Zwei hierhin gehörige Fälle, die mir gerade während der Abfassung dieser Mittheilung begegneten, möchte ich an dieser Stelle kurz erwähnen.

Es handelt sich im ersten Fall um eine nur 28 Jahre alte, blühende junge Frau, die, nach kurzer Zeit vorher erfolgter Exstirpation der linken Mamma und der linken Axillarlymphknoten wegen Carcinoms, Recidive in der Wunde selbst sowie die näher zu erwähnenden Metastasen darbot. Folgenden Leichenbefund constatirte ich bei der Autopsie am 31. Mai, 36 Stunden nach dem Tode.

Sehr kräftige Leiche, weiblichen Geschlechtes, mit starkem Fettpolster, ohne Oedeme, bei vollständiger Leichenstarre.

Die Gegend der linken Mamma wird eingenommen von einem schmutzig grauen, höckerigen, ulcerirten Gewebe, welches von wenig klebriger Flüssigkeit bedeckt ist. Die Haut darüber fehlt und ist am Rande verdickt, stark infiltrirt und von hanfkorn- bis haselnussgrossen, weisslichen, harten Knoten durchsetzt. Vom oberen Quadranten dieser ulcerirten Fläche aus zieht eine geradlinige, pigmentirte Narbe zur linken Achselhöhle. In dieser sind mehrere nussgrosse, derbe Knoten durchzufühlen. Die rechte Mamma ist ebenfalls in derbes, höckeriges Gewebe verwandelt, auf der Unterlage nicht verschieblich und in ihrem äusseren, oberen Theil von ulcerirten zahlreichen Knoten umgeben. Mehrere bis kirschgrosse Tumoren in der umgebenden Haut und in der rechten Achselhöhle sowie am Halse. Starke Hypertrophie des Fettpolsters der Bauchwand, Musculatur gut entwickelt.

Weichtheile im Bereich der Mammæ in eine starre, rosaroth Masse verwandelt, die auf der Schnittfläche milchigen Saft enthält, und sich nur mit dem scharfen Messer mühsam durchtrennen lässt.

Die Leber überragt den Rand der falschen Rippen um drei Querfingerbreite, ihr rechter Lappen ist an der Convexität fest mit dem Zwerchfell verwachsen. Links reicht dieses bis zum unteren Rand der 5. Rippe.

Linke Lunge nicht contrahirt, an der Spitze mit der Costalpleura ver-

wachsen, rechte Lunge vollkommen adhärent mit Ausnahme des der vorderen und äusseren Fläche des Unterlappens. Im linken Pleurasack etwa 1600, im rechten etwa 500 ccm einer gelben, an Fibrinflocken reichen Flüssigkeit.

Herzbeutel mit erbsengrossen Lymphknoten des Mediastinums verwachsen, ausserdem mit dem Epicard im Bereich der grossen Gefässe. Er enthält etwa 100 ccm einer gelben, mit Fibrinflocken untermischten Flüssigkeit. An der Innenseite des Pericards sieht man eine Reihe kleiner, gelblicher Knötchen, zuweilen rosenkranzartig angeordnet. Nichts Besonderes am Herzen, Foramen ovale geschlossen.

Linke Lunge gross, schwer. Pleura des Oberlappens mit der Costalpleura verwachsen und durchsetzt von kleinen, käsigen Heerdchen, die perlschnurartig die Lungenläppchen umgrenzen. Pleura des Unterlappens von dünnen Fibrinschwarten bedeckt, zeigt unter denselben ebenfalls kleine gelbliche Knötchen längs der Lymphbahnen. Auf der Schnittfläche finden wir in der sehr ödematösen, sonst unveränderten Lunge längs der Bronchien das Bindegewebe in markige, weisse Züge verwandelt, die selbst einem geübten Auge makroskopisch leicht als das Produkt einer chronischen interstitiellen Pneumonie erscheinen könnten. Doch lassen sich bei genauem Zusehen kleine, gelbliche Pfröpfe erkennen, die auf Druck auf der Schnittfläche hervorquellen, und zwar aus offenbar präformierten Kanälen. Die Bronchialschleimhaut ist nirgends verändert. Die Lymphknoten längs der grossen Bronchien und im Lungenhilus sind in dicke, derbe Tumoren verwandelt und zeigen auf der Schnittfläche in ihr sehnig glänzendes, anthrakotisches Gewebe eingesprengte kleine, gelbe, weiche Heerde.

Die rechte Lunge ergiebt einen analogen Befund jedoch in etwas geringerem Maasse.

Milz gross, weich, zerfliesslich.

Nebennieren und Pankreas unverändert.

Nieren etwas geschwollen, Kapsel leicht abzuziehen. Parenchym der Corticalsubstanz trübe, breit. Medullarsubstanz stark injicirt.

Leber mässig vergrössert, ihr rechter Lappen durch feste Bindegewebszüge mit dem Zwerchfell verwachsen. Im Leberhilus taubeneigrosse, derbe Lymphknoten. An der Leberoberfläche einzelne Knoten mit centraler Delle, sowie zahlreiche bis nussgrosse Knoten auf der Schnittfläche mit Narbengewebe oder Hämorrhagien in der Mitte. Gallenblase unverändert.

Ebenso Magen, Darm, Blase und Genitalien.

Mikroskopisch passt auf unseren Fall genau Waldeyer's²⁹ charakteristische Beschreibung.

Hinzufügen möchte ich nur, dass stellenweise die Lymphgefässe ampullenartig erweitert sind und dass hier continuirliches Einwachsen sowohl, wie „Injection“ durch Losreissen und Fortschwemmen in directer und umgekehrter Stromesrichtung jedenfalls in gleicher Weise theilhaftig sind. Letzteres schliesse ich aus der stellenweisen Durchgängigkeit einzelner, dem Hilus benachbarter Lymphgefässabschnitte und der vollständigen Erfüllung der

kleinsten Lymphcapillaren, sowie aus der gänzlichen Verlegung der Lymphknoten im Lungenhilus. Eine Bethheiligung der Endothelien vermag ich nirgends nachzuweisen, wohl aber ergeben zahlreiche Schüttelpräparate einen unveränderten Epithelbelag. Der Name „lymphangite carcinomateuse“ der französischen Autoren erscheint mir deshalb hier unzulässig, wo nur carcinomatöse Thrombose und Embolie vorliegen.

Will man die Affection kurz bezeichnen, so halte ich den Ausdruck „secundäre Lymphgefässcarcinose“ für zweckmässiger.

Fall 2 betrifft eine ebenfalls junge Frau, die im Alter von 31 Jahren wegen unstillbaren Erbrechens im hiesigen Kantonsspital aufgenommen wurde. Sie bot die Erscheinungen einer Gastritis mit Incontinenz der Speisen, bei rasch zunehmender Erschöpfung.

Die Kranke verstarb am 27. Juni, zwei Tage nach der Aufnahme und gelangte am 29. Juni zur Section.

Der Leichenbefund ergibt kurz Folgendes:

Kräftige, grosse Leiche, ohne Oedeme, Leichenstarre geschwunden, keinerlei Zeichen der Verwesung.

Haut sehr blass. Unterhautfettgewebe und Musculatur kräftig entwickelt, aber blutarm.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle finden sich strangförmige Verwachsungen der Pylorusgegend mit dem unteren Leberrand, dem Quercolon, dem Netz und mehreren bis taubeneigrossen Lymphknoten an der Ansatzstelle des Mesenteriums.

Keine Flüssigkeit im Peritonäalsack, Uterus etwas retroflectirt, durch bindegewebige Verwachsungen an das Rectum geheftet, Peritonäum des kleinen Beckens fleckenweise schwarz pigmentirt.

Lungen nirgends mit der Costalpleura verwachsen, wohl aber im Hilus mit dem Mediastinum und dem Herzbeutel. Sehr wenig blutig imbibirte Flüssigkeit im linken Pleurasack. Nichts Besonderes am Herzen. Linke Lunge wenig contrahirt, Pleura glänzend, glatt, zeigt kleine Blutungen am unteren Theil des Oberlappens und eine Füllung aller Lymphgefässe derart, dass die Lungenlappchen den Maschen eines grossen Netzes vergleichbar sind, welches über die Lunge ausgebreitet wäre, aber so, dass die einzelnen Maschen wiederum je ein sehr feines Netz für sich bilden, wie dies Virchow³⁷ im ersten Band seiner Geschwulstlehre so treffend abbildet. Alle Fäden dieses Netzes vereinigen sich dann gegen den Hilus hin zu 1—2 mm starken Zügen, welche in die verdickten, markigen Lymphknoten des Lungenhilus münden.

Auf der Schnittfläche zeigt sich das Lungengewebe sehr hyperämisch, ödematös. Das Bindegewebe ist überall in gelbliche Züge verwandelt, in welchen die Bronchien und Gefässe verlaufen. Die Schnittfläche hat das Aussehen der Lunge bei Miliartuberculose, doch fallen die einzelnen, gelben Knötchen auf Druck aus und man erkennt leicht, dass sie aus einem Lumen sich auspressen lassen, welches den etwas erweiterten, aus dem Querschnitt

getroffenen Lymphgefässen entspricht. Die Bronchialschleimhaut ist etwas blutreich, in den feinsten Bronchialverzweigungen erkennt man gelbe, zum Theil verzweigte Streifen der Bronchialwand, meist in der Richtung der Bronchien verlaufend.

Die rechte Lunge verhält sich wie die linke. Die Injection der tiefen und oberflächlichen Lymphgefässe ist eine vollkommene. Im Hilus finden sich grosse, markige Lymphknoten mit reichlichem, milchigem Saft. Auch ein Theil der Lymphgefässe des Pericards ist von gelblichen Massen erfüllt. Längs des Oesophagus, der Trachea und Aorta sind die Lymphknoten bis zur Grösse eines Taubeneies geschwollen, markig und zum Theil anthrakotisch auf der Schnittfläche. Ductus thoracicus von gelben, bröckligen Massen erfüllt.

Milz ohne krankhafte Veränderungen.

Nebennieren und Nieren ebenfalls.

Duodenum, wie oben erwähnt, mit mesenterialen Lymphknoten verwachsen.

Der Magen wird mit der Leber, dem Darm und dem Pankreas aus der Leiche genommen.

Der Pylorus ist in einen weisslichen, sehr derben Wulst verwandelt und von seiner hinteren Fläche aus gehen die genannten Verwachsungen zum Leberrand, rechts von der Gallenblase, zu dem Quercolon, den Mesenterialdrüsen und dem um die Pfortader liegenden Lymphknoten. Der Ductus choledochus ist durch diese eingeklemmt; die Galle, in der Gallenblase gestaut, hat dieselbe zur Grösse einer grossen Birne ausgedehnt. Bei der Eröffnung des Duodenums erweist sich der Ductus choledochus fast undurchgängig, auch der Pylorus ist stark verengt und nur die Kuppe des kleinen Fingers lässt sich in denselben einführen. Diese Verengerung des Pylorus findet sich in einer Ausdehnung von 50 mm, die Dicke seiner Wand beträgt 7—9 mm; die Schleimhaut ist höckerig, gewulstet. In der so veränderten Schleimhaut, der hinteren Fläche des Pylorus entsprechend, findet sich eine ovale, 9 mm hohe, 18 mm breite Stelle mit stark verdünnter, narbig aussehender Schleimhaut, umgeben von knotigen Verdickungen, durchaus einer Narbe nach *Ulcus rotundum* ähnlich. Die Schleimhaut des sehr erweiterten Magens — derselbe fasst 3 Liter Flüssigkeit — erweist sich mit Ausnahme der Pylorusgegend unverändert. Die bindegewebigen Stränge, welche den unteren Rand der Leber an den Pylorus anheften, lassen sich leicht durchtrennen. Die Gallenblase enthält etwa 200 cem dickflüssige, dunkelgrüne Galle, keine Gallensteine.

Die Leber ist, abgesehen von einer starken Gallenstauung, unverändert.

Ebenso das Pankreas, dessen Kopf jedoch durch verdickte, markige Lymphknoten an die hintere Fläche des Pylorus herangezerrt ist.

Längs der Aorta abdominalis zahlreiche bis über taubeneigrosse, krebsige Lymphknoten.

Mesenteriallymphknoten ebenfalls krebsig infiltrirt.

Im Dünndarm lehmartige Fäcalmassen.

Dickdarm auf der Schnittfläche in der Gegend der Verwachsungen, wie überall, unverändert.

In der Blase wenig Urin mit Epithelflocken.

Uterus retroflectirt, Wand verdickt, derb. Schleimhaut im Corpus atrophisch, anämisch, im Bereich der Portio vaginalis hyperämisch, von eitriger Flüssigkeit bedeckt.

Uterusanhänge durch bindegewebige Stränge an das pigmentirte Bauchfell des kleinen Beckens angeheftet.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt einen Scirrhus der Pylorusgegend des Magens und eine secundäre Lymphgefässcarcinose der beiden Lungen. Dieselbe ist hier besonders stark entwickelt und lässt sich ebenfalls am besten mit einer vollkommenen Injection aller Lungenlymphbahnen vergleichen. Ich stehe deshalb von einer weiteren Beschreibung ab.

An diese Betrachtung des Verhaltens der Lungenlymphbahnen zu den verschiedenen Affectionen der Lunge selbst, sowie zu der Verbreitung des Krebses im Allgemeinen möchte ich jetzt die Untersuchung über ihr Verhalten beim Lungenkrebs im Speciellen anschliessen und möchte dasselbe getrennt abhandeln für den secundären und primären Lungenkrebs.

Nicht besser könnte ich die Wichtigkeit der Lungenlymphbahnen für die Ausbreitung des secundären Lungenkrebses kurz und übersichtlich zusammenfassen, als es Thormählen³⁸, ein Schüler Orth's, in seiner eingehenden und fleissigen Dissertation gethan hat. Ich beschränke mich deshalb darauf, das Resultat seiner Untersuchungen wörtlich anzuführen:

1) „Die im Anschluss an einen primären Epithelkrebs, sei es der Mamma oder des Magens oder eines anderen Organes eintretenden Veränderungen der Lungen werden besonders innerhalb der Lymphgefässe, sowohl der oberflächlichen, subpleuralen, als der tiefen um die Bronchien und Blutgefässe herumliegenden, gefunden. Das Lumen der Lymphgefässe ist mit grossen, epitheloiden Zellen ausgekleidet.

2) Dieser zellige Inhalt ist aus einer Proliferation von aus dem Primärherd verschleppten Krebszellen entstanden.

3) Der secundäre Lymphgefässkrebs kann beide Lungen diffus, bald einzelne Lappen oder deren Theile ergreifen, oder sich an meist subpleurale, durch krebsige Ausfüllung der Lungenalveolen hervorgerufene Geschwulstknoten anschliessen.

4) Die krebsigen Lungenmetastasen können auf drei Weisen entstehen:

a) Die Krebskeime können aus dem Pleurasack in das viscerale Pleurablatt gelangend, in den pleuralen Lymphgefässen weiter wuchern.

b) Der Krebs kann auf dem Lymphwege zu den bronchialen Lymphgefässen gelangen und von diesen aus in den peribronchialen Lymphgefässen weiter wuchernd, in die Lunge und schliesslich in das subpleurale Lymphgefässnetz gelangen.

c) Mittelst der Blutbahnen können Krebskeime in die Pulmonalarterie gelangen und bleiben unter der Pleura sitzen. Von dem so gebildeten sekundären Tumor aus erfolgt dann die Wucherung in die Lymphgefässe.“

Eine active Betheiligung an der Bildung der epithelialen Geschwulstmassen von Seiten der Lymphgefässendothelien wird durch diese Schlüsse von Thormählen ausgeschlossen. Er findet sich in seiner Anschauung im Einklang mit Zehnder, der für die sekundäre Krebsausbreitung im Allgemeinen beweist, dass bei ihr eine wesentliche Veränderung der Endothelien der Lymphgefässe und Lymphknoten nicht beobachtet wird.

Auch die Untersuchung primärer Lungenkrebses wird uns das gleiche Resultat ergeben.

Doch haben wir bei diesen zu unterscheiden zwischen dem Epithelkrebs und der „Lymphangiitis carcinomatodes“ (Schottelius¹³), dem Endothelkrebs (Wagner¹⁴, Schulz¹⁵, Neelsen¹⁶ u. s. w.).

Was zunächst die Erscheinungen der Lungenlymphbahnen beim primären Epithelkrebs der Lunge anbelangt, so sahen wir in unseren beiden Fällen die Lymphbahnendothelien ohne irgend welche Proliferationserscheinungen. In gleichem Sinne äussern sich Stilling¹, Schulz¹⁵, Malassez⁹ und Andere. Besonders Stilling und Malassez heben diese Thatsache ausdrücklich hervor und zeichnen dieselben auf den betreffenden Tafeln (Fig. 1 Taf. IV Stilling, Fig. 6, 2 Taf. XIX Malassez) in durchaus unzweideutiger Weise. Die gleichen Bilder sah ich in einer grossen Anzahl von Fällen in meinen Präparaten. Während so alle Untersucher beim primären Epithelkrebs der Lunge eine Proliferation und atypische Wucherung der Lymphgefässendothelien vermissen, haben Schottelius, Wagner, Schulz, Boehme³⁹, Neelsen¹⁶, Schwenninger⁴⁰, Fraenkel⁴¹ und

Rossier⁴³ eine besondere, wohl zuerst von Rokitansky⁴³ beobachtete, wenn auch anders gedeutete Geschwulst der Pleura und Lunge beschrieben, die von den Endothelien der Lymphgefässe auszugehen scheint. Ausgezeichnet ist dieselbe neben dem häufigen Ausgang von der Pleura unter gleichzeitiger Exsudatbildung im Pleurasack, durch ihre Localisation längs der Bahn der Lymphgefässe in Form vereinzelter hirsekorn- bis kirschgrosser Knoten und die von Neelsen behauptete atypische Wucherung und „Metabolie“ der Endothelien. Dass es ausserordentlicher Vorsicht in der Beurtheilung der Lungenkrebse mit Rücksicht auf die Entstehung in diesem Sinne bedarf, werden wir beim Eingehen auf verschiedene Fälle noch näher erkennen; dieselbe wird um so mehr geboten sein, als es oft unmöglich ist, das in einem Lymphgefäss angetroffene Material bezüglich seiner Herkunft richtig zu deuten. Ist doch die Betheiligung der Endothelien bei der Krebsentwicklung noch heute eine durchaus offene Frage. Während z. B. ein Histologe wie Klebs⁴⁴ mit vielen Anderen die Ansicht äussert, dass stets eine Mitbetheiligung der Endothelien an der Geschwulstbildung beim Einwuchern des Krebses in die Lymphbahnen stattfindet, kommt Zehnder⁴⁵ in einer in diesem Archiv veröffentlichten Arbeit zur entgegengesetzten Ansicht. Ganz scharf drückt seinen Standpunkt gegenüber dieser Frage Schulz¹⁵ bei der Untersuchung des primären Lungenkrebses aus, indem er sagt: „Beim Endothelkrebs steht das Zellmaterial in innigster Verbindung mit der Wand des Lymphgefässes, aus deren Endothelien es hervorgeht, beim Epithelkrebs ist diese unverändert, deren Endothelbelag deutlich, das ausfüllende Zellmaterial fällt aus.“

Ich selbst schliesse mich auf Grund meiner Untersuchungen dieser Ansicht von Schulz vollkommen an.

Das Ergebniss dieser Erwägungen betreffs des Verhaltens der Alveolarepithelien und Lymphgefässe bei den verschiedenen Erkrankungen der Lunge, insoweit es für die Lehre vom primären Lungenkrebs von Wichtigkeit ist, lässt sich folgendermaassen kurz zusammenfassen:

1) Die Alveolarepithelien der Lunge zeigen bei chronischen Pneumonien (Bronchopneumonie: Friedländer, syphilitische Pneumonie: Cornil und Ranvier, Stroebe u. s. w.),

bei der Miliartuberculose (Arnold), bei Sarcom (Friedländer) und beim Endotheliom (Wagner, Schulz, Neelsen) eine Metaplasie derart, dass sie die ihnen während der Entwicklung eigene Jugendform wieder annehmen.

2) Bei den entzündlichen Erkrankungen der Lunge, sowie beim Lungenkrebs, findet sich der gleiche Inhalt in den Lungenlymphbahnen wie in den Alveolen.

3) Beim Krebs des Magens, des Uterus, der Mamma u. s. w. findet sich häufig eine secundäre Lymphgefässcarcinose der Lungen.

4) Beim secundären Epithelkrebs der Lymphgefässe der Lunge ist deren Endothel an der Bildung der Geschwulstzellen unbetheiligt.

Unter gebührender Berücksichtigung dieser Thatsachen, welche bei der Untersuchung vieler Fälle aus der Literatur nicht immer die nöthige Beachtung gefunden haben und daher die Auffassung mancher Beobachtungen in ungünstiger Weise beeinflussten, wird es uns leicht sein, unsere beiden Fälle zu erklären.

Fall 1 zeigte zunächst in ganz besonders schöner Weise die Metaplasie des Alveolarepithels, wie sie in Fig. 1 Taf. V abgebildet ist. Sodann ist er ein Beispiel des secundären, diffusen Lymphgefässkrebses einer Lunge, bei vollständig normalem Verhalten der anderen. Die Endothelien ermangeln irgend welcher Proliferationserscheinungen, und in gleicher Weise verhalten sich die Epithelien der Bronchien und ihrer Schleimdrüsen. Diese letzteren zeigen vielmehr Erscheinungen der Druckatrophie und schleimigen Entartung. Die Geschwulstzellen selbst haben den Charakter embryonaler Zellen: die cubische Form des Alveolarepithels, grossen ovalen Kern und Mangel regressiver Umwandlungen. Die Geschwulst erweist sich ausserdem als bösartig durch ihr Eindringen in die Lymphbahnen und die Durchwucherung kleiner Bronchien und Gefässe.

Wir haben es also zu thun mit einem Epithelcarcinom, welches von dem Alveolarepithel der Lunge seinen Ausgang genommen hat.

Alle gebräuchlichen Lehrbücher lassen die Möglichkeit der Entstehung des primären Lungenkrebses von den Alveolarepithen-

lien aus unerwähnt oder weisen sie direct von der Hand, mit den in der Einleitung erwähnten Ausnahmen.

Es liegen aber gute Beobachtungen hierher gehöriger Fälle vor von Perls⁸, Malassez⁹, Wechselmann⁴⁶, Ménétrier⁴⁷, Fuchs⁴⁸, Tillmann⁴⁹, Stumpf⁵⁰ und Werner⁵¹. Und wahrscheinlich gehören die Geschwülste, die von Hildebrand¹¹ und Siegel⁵² anders gedeutet wurden, Fall 1 und 4 von Japha⁵³, sowie mehrere andere aus der Literatur zu diesen vom Alveolarepithel abzuleitenden Lungenkrebsen. Die Geschwülste von Perls⁸ und Lataste-Malassez⁹ werden aber von Neelsen¹⁶ und nochmals von Siegel⁵² als Endotheliome erklärt, letzterer fasst auch den Fall Wechselmann's⁴⁶ so auf. Für mich ist jedoch der Beweis für diese Auffassung nicht erbracht, ich sehe in ihnen im Gegentheil, und das im Einklang mit den betreffenden Autoren, einen Beweis für die Abstammung dieser Geschwülste von dem Alveolarepithel.

Was zunächst den Fall Perls'⁸ anbelangt, so erklärt dieser selbst: „es hat demnach auch in diesem Falle die Annahme einer directen Umwandlung der Lungenalveolen in Carcinomalveolen, der beim Katarrh erstere erfüllenden Zellen in Carcinomzellen, die meiste Wahrscheinlichkeit“. Wenn Perls⁸ bei der weiteren Entwicklung auch die Lymphgefässendothelien und selbst die fixen Bindegewebszellen an der Geschwulstbildung theiligt sieht, so erklärt sich uns dies nach den vorausgegangenen Untersuchungen wohl ganz ungezwungen aus der von Perls ausdrücklich erwähnten Füllung der Lymphbahnen mit dem Krebsmaterial. Eine „metabolische“ Umwandlung jener Zellen durch „Infection“ scheint mir in diesem Falle weder natürlich noch nothwendig. Und in diesem Sinne fasst auch Schulz¹⁵, der sich doch speciell mit dem Endotheliom der Lunge beschäftigte, und dessen Auffassung von Neelsen¹⁶ nirgends widerlegt, vielmehr zum Beleg für seine Ansichten angeführt wird, die Geschwulst von Perls auf, indem er sagt: Perls' Fall „lässt in der Beschreibung nicht im Geringsten erkennen, dass die Neubildung einen endothelialen Ausgangspunkt hatte und dürfte wohl ein Epithelcarcinom gewesen sein“. Und das Gleiche gilt mit noch grösserer Wahrscheinlichkeit von der Beobachtung Lataste-Malassez'⁹. Malassez, der seine Geschwulst in Wort und

Bild sehr eingehend behandelt, drückt sich auf S. 361 a. a. O. folgendermaassen aus: „Dans les portions pleines des amas épithéliaux, la persistance des cellules endothéliales en dehors d'eux indiquent que leur développement se fait plutôt par multiplication de leurs cellules propres que par la transformation des cellules endothéliales ou des globules blancs en cellules épithéliales.“ Auf S. 362, bei der Untersuchung der Pleuren sagt er dann: „sur les coupes traitées par le pinceau et dans lesquelles une partie des amas épithéliaux a été chassée, on peut s'assurer qu'il existe des cellules plates à la surface du tissu conjonctif etc. etc.“. Er zeichnet dieselben, wie schon erwähnt. Auch erklärt er, die Pleuraadhäsionen schienen der Geschwulstbildung vorausgegangen zu sein, eine stärkere Bindegewebsneubildung im Tumor kommt bei ihm nirgends zur Beobachtung. Er bezeichnet denselben daher als epitheliale Neubildung ausgegangen von den Alveolen, vielleicht ursprünglich herstammend von den Bronchiolen.

Auch Siegel's⁵² Fall halte ich für ein Epithelcarcinom, ausgegangen vom Alveolarepithel, und glaube, dass er das oben auseinandergesetzte Verhalten der Lungenlymphbahnen beim Lungenkrebs nicht hinreichend berücksichtigte. Ueber das Verhalten der Lymphgefässendothelien, speciell auch an Schüttelpräparaten fehlen bei ihm genaue, zur Entscheidung in einer so schwierigen Frage genügende Angaben. Im Gegensatz zu ihm ist für mich der Fall Wechselmann's⁴⁶ von diesem selbst richtig beurtheilt und mit Recht vom Alveolarepithel abgeleitet worden. Fraglich erscheint es mir, ob der Fall Ziemssen's¹² hierhin zu rechnen ist. Ziemssen sah im Verlauf einer syphilitischen Pneumonie, während der specifischen Behandlung einen primären Lungenkrebs sich entwickeln und erklärt ihn durch die bei der Lungensyphilis häufige Metaplasie des Alveolarepithels und Proliferation desselben zur Bildung einer atypischen Geschwulst. Einwenden liesse sich hier, dass bei der Lungensyphilis das Proliferationsprodukt eine grosse Neigung zur Verkäsung zeigt. Wenn aber sein Fall vom Alveolarepithel seinen Ausgang genommen hat, so wäre er ein weiteres Beispiel dafür, dass der primäre Lungenkrebs neben anderen Affectionen der Lunge vorkommt, wie z. B. die Fälle von Friedländer¹⁰ und Hildebrand¹¹ bei Lungentuberculose.

Auf Grund dieser Fälle, sowie derjenigen von Ménétrier⁴⁷, Fuchs⁴⁸, Tillmann⁴⁹, Stumpf⁵⁰, Werner⁵¹ und unseres Falles 1 kommen wir daher zu dem Schluss: Das Carcinom der Lunge, welches vom Epithel der Alveolen seinen Ausgang nimmt, ist gekennzeichnet durch die starke Proliferation des wieder den embryonalen Charakter annehmenden Alveolarepithels, durch die vorwiegend heerd förmige Ausbreitung, durch die oft fehlende oder unbedeutende Betheiligung der Pleura und die Nicht-betheiligung der Lymphgefässendothelien an der Geschwulstbildung.

Kann nun Fall 1 gewissermaassen einen Typus für die Abstammung des primären Lungenkrebses von dem Alveolarepithel abgeben, so ist dagegen Fall 2 ein solcher für das Entstehen desselben durch Wucherung des Bronchialepithels.

Das bei diesem Falle Charakteristische ist die unzweideutige Wucherung des Epithels der kleinen Bronchien, welche deren Muscularis, sowie deren Membrana propria zum Schwinden bringt. Die cylindrischen Epithelien behalten ihre Form überall bei, mit Ausnahme des carcinomatösen Thrombus der Vena pulmonalis. Die Verbreitung der Geschwulst ist eine heerd förmige, alle Lymphbahnen sind ergriffen, Metastasen fehlen, die Pleura ist unverändert. Der Endothelbelag zeigt keine Proliferationserscheinungen, ebenso wenig das Alveolarepithel. Die bronchialen Schleimdrüsen sind unverändert oder atrophisch. Die Geschwulst ist in die Gefässe eingedrungen. Sie erweist sich demnach als ein epitheliales Carcinom ausgegangen von dem Epithel der kleinen Bronchien. Als aussergewöhnliche Produkte sehen wir in ihr reichliche, zum Theil verkalkte Concretionen, sowie partielle Verknöcherung des Bindegewebes.

Der reine Cylinderzellenkrebs gehört zu den seltenen bösartigen Geschwülsten der Lunge.

Strümpell⁵⁴ erkennt in seinem Lehrbuch nur diejenigen Krebse der Lunge als primäre an, die in ihren Alveolen Cylinderepithelien enthalten, und leitet dieselben vom Bronchialepithel ab. Ziegler⁵⁵ lässt den primären Lungenkrebs durch eine aty-

pische Wucherung entstehen, welche von den Schleimdrüsen und Deckepithelien der Bronchien, sowie von dem Epithel der kleinsten Bronchien ausgehen kann.

Gestützt auf die von Finlay-Parker⁵⁶, Schwenninger⁷, Chiari⁶, Fuchs⁴⁸, Koerner⁵⁷, Ebstein⁵ und Japha⁵³ veröffentlichten Fälle, denen sich unser Fall 2 anreihet, können wir behaupten: Der reine Cylinderepithelkrebs der Lunge nimmt von dem Oberflächenepithel der Bronchien und Bronchiolen seinen Ausgang und greift von diesen gleichmässig auf die Umgebung über. Die cylindrische Form der Zellen erscheint unverändert auch in den Metastasen, ihre Anordnung in Gestalt von Schläuchen ist eine häufige. Eine besondere Betheiligung der Pleura fehlt häufig, dieselbe setzt vielmehr der Ausbreitung der Geschwulst einen grossen Widerstand entgegen. Die Bildung von geschichteten Concretionen findet sich beim Cylinderzellenkrebs der Lunge nicht selten.

Als eine Unterart des von dem Bronchialepithel abzuleitenden primären Lungenkrebses wären die von Friedländer¹⁰ und Hildebrand¹¹ veröffentlichten Beobachtungen aufzufassen.

Friedländer¹⁰ untersuchte ein der Wand einer Lungencaverne aufsitzendes, haselnussgrosses „Cancroid“ im unteren Theil des linken Oberlappens einer tuberculösen Lunge, welches mit Fortsätzen in den linken Hauptbronchus ragte. Die aus Plattenepithelien gebildete Geschwulst war reich an Krebsperlen. Friedländer erklärt sie durch die Wucherung des Plattenepithels, welches in Bronchialnarben an Stelle des vorher vorhandenen Cylinderepithels tritt. Dieser Auffassung schliesst sich Hildebrand¹¹ an, der ebenfalls einen primären Lungenkrebs neben Tuberculose beschreibt. Doch fehlen bei Hildebrand als Sectionsbefund sowohl tuberculöse Bronchialgeschwüre, wie Cavernen. Seine Beschreibung passt vielmehr ganz auf unseren Fall 1, so dass ich ihm nicht beistimmen kann, wenn er sagt: „die Möglichkeit, dass es vom Alveolarepithel ausgegangen sei, kann hier wohl ausgeschlossen werden“.

Immerhin wäre eine solche Entstehung, wie Friedländer¹⁰ und Hildebrand¹¹ sie angeben, nicht undenkbar. Habe ich

doch selbst in einer früheren Mittheilung⁵⁸ ein von gerifftem Plattenepithel bedecktes Papillom der Trachea beschrieben, welches in unumstösslicher Weise darthut, dass von der Schleimhaut der unteren Luftwege Geschwülste ausgehen können, die in keiner Weise von dem normalen Schleimhautepithel abgeleitet werden können. Und eine ähnliche Beobachtung eines Plattenepithelkrebses an der Bifurcationsstelle der Trachea von Reiche⁵⁹ bietet für diese Thatsache einen neuen Beweis.

Die Annahme, dass durch Wucherung der Schleimdrüsen der Bronchien der Epithelkrebs der Lunge zu erklären sei, wurde durch die klassische Beobachtung von Langhans³ zur Sicherheit erhoben. Zahlreiche Untersuchungen haben seither das Ergebniss der Beobachtung von Langhans bestätigt, so dass gerade diese Entstehungsart des primären Lungenkrebses von keiner Seite bestritten wird. Eine eigene Mittheilung eines solchen Falles vermag ich nicht zu geben.

Auf Grund des vorliegenden literarischen und eigenen Materials kommen wir zu folgenden Schlüssen:

Der primäre Epithelkrebs der Lunge kann sich entwickeln:

- 1) vom Alveolarepithel,
- 2) vom Epithel der Bronchialschleimhaut,
- 3) vom Epithel der Bronchialschleimdrüsen.

Der primäre Endothelkrebs der Lunge kann sich entwickeln:

- 1) vom Endothel der oberflächlichen, pleuralen Lymphbahnen,
- 2) vom Endothel der inneren, pulmonalen Lymphbahnen.

Zum Schluss möchte ich noch der in Fall 2 erwähnten Schichtkörper, sowie der in der gleichen Geschwulst beobachteten Verknöcherung des Krebsstromas gedenken.

Was jene theils hyalinen, theils verkalkten Concremente anbelangt, so handelt es sich dabei um die von Langhans¹⁹ in einem Cylinderzellenkrebs der Lunge entdeckten und von ihm in Anschluss an Friedreich⁶⁰ „Corpora amylacea“ genannten Gebilde, für die ich in einer früheren Mittheilung⁶¹ den Namen

„Corpora flava“ vorgeschlagen habe. Dieselben wurden beim Lungenkrebs auch von Schulz¹⁵, Ehrich⁶² und Japha⁵³ beobachtet und bilden demnach ein relativ häufiges Vorkommniß. Japha⁵³ geht auf's Neue auf ihren Bau und ihre Natur ein, beschreibt ihre starke Färbbarkeit mit Hämatoxylin und Carmin und ihre Schichtung. Eine radiäre Streifung beobachtet er nicht. Er glaubt sie trotz der fehlenden Jodreaction für „Corpora amy-lacea“ erklären zu müssen. Dass diese Gebilde in die Reihe der von mir „Corpora flava“ genannten Concretionen gehören, dürfte auf Grund meiner Untersuchungen über dieselben wohl zweifellos sein.

Hinzufügen möchte ich nur, dass ich in unserem Fall 2, wie oben erwähnt, an einigen eine theilweise radiäre Streifung fand, aber nur an solchen Schichtkörpern, welche sich im Zustande völliger Verkalkung befanden; wo diese fehlt, ist eine Radiärstreifung niemals vorhanden. Wenn eine solche bei ähnlichen Gebilden von Aoyama⁶³ erwähnt und abgebildet wird, so vermag ich mir dieselbe nur zu erklären dadurch, dass eine Verkalkung oder anderweitige secundäre Ablagerung darin stattgefunden hatte, die in den wenigen Zeilen von dem Verfasser nicht erwähnt wird. Eine regelmässige Radiärstreifung, wie sie an den von Friedreich entdeckten und von Zahn⁶⁴ genauer untersuchten Schichtkörpern beobachtet wird, für die ich den Namen „Corpora versicolorata“ vorgeschlagen habe, fehlt bei den im Lungenkrebs vorkommenden „Corpora flava“ stets, wenn nicht völlige Verkalkung eintritt, die wiederum bei den „Corpora versicolorata“ nicht vorkommt.

Des weiteren sahen wir in Fall 2 eine ausgedehnte Verknöcherung des Krebsstromas.

Virchow⁶⁵ spricht von der Ossification des bindegewebigen Stromas der Krebse in seinen Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte des Krebses. Eine Ossification des Stromas eines Cylinderzellenkrebses finde ich in der mir zugänglichen Literatur nirgends erwähnt. Wohl aber finden sich Angaben über theilweise Verknöcherung des in der chronischen interstitiellen Pneumonie neugebildeten Bindegewebes bei Virchow⁶⁶, Cornil und Ranvier⁶⁷, Birch-Hirschfeld⁶⁸ und Anderen. Derartige Bildungen wurden von E. Wagner, Heschl, Luschka,

Foerster, Bostroem, Michaloff⁶⁹ beschrieben und F. Cohn⁷⁰ stellte die diesbezügliche Literatur zusammen und fügte eine eigene Beobachtung aus dem Heidelberger pathologischen Museum hinzu.

Auch in unserem Fall beschränkt sich die Verknöcherung auf das durch chronische, interstitielle Entzündung stark verdickte Bindegewebe der Lunge; wo dasselbe nicht chronisch entzündet ist, fehlt auch die Verknöcherung.

Was die Form der Knochenbildung anbetrifft, so gilt für sie das vor fast 30 Jahren von Virchow Gesagte. Wir finden einzelne, von einander unabhängige, rundliche Knoten, zusammengesetzt aus einer Menge feiner Zacken und Spangen. Die ebenfalls von Virchow angegebene Entstehung nach der Art nicht knorpelig präformirter Knochen wurden von den verschiedenen Beobachtern bestätigt und gilt auch in unserem Falle. Wir sehen demnach in dieser Bildung von Knochengewebe keinen eigentlichen „Tumor“, sondern mit den genannten Autoren das Produkt einer chronischen Entzündung.

Dass in unserem Fall ein starker Niederschlag von Kalksalzen in der Lunge erfolgt ist, erkennen wir aus der Verkalkung der zahlreichen „Corpora flava“, sowie aus der erwähnten Verkalkung der Arterienwand.

L i t e r a t u r.

1. Stilling, Dieses Archiv. 1881. Bd. 83. S. 77.
2. Virchow, Lehre von den krankhaften Geschwülsten.
3. Langhans, Dieses Archiv. 1871. Bd. 53. S. 470.
4. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der path. Anatomie. 1887. Bd. 2. S. 463.
5. Ebstein, Deutsche med. Wochenschr. 1890. S. 921.
6. Chiari, Prager med. Wochenschr. 1883. S. 51.
7. Schwenninger, Annalen d. städt. allg. Krankenhauses zu München. 1879. Bd. 1. S. 368.
8. Perls, Dieses Archiv. 1872. Bd. 56. S. 437.
9. Lataste-Malassez, Archives de Physiologie. 1876. Serie II. T. 3. p. 353.
10. Friedländer, Fortschritte der Medicin. 1885. No. 10. S. 307 und Centralblatt für med. Wissensch. 1885. S. 462.
11. Hildebrand, Diss. Marburg 1887.
12. Dr. Ziemssen, Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 51.

13. Schottelius, Diss. Würzburg 1874.
14. E. Wagner, Arch. der Heilkunde. 1871. Bd. 11. S. 589.
15. Schulz, ebendasselbst. 1876. Bd. 17. S. 1.
16. Neelsen, Deutsches Arch. für klin. Med. 1882. Bd. 31. S. 375.
17. Passow, Diss. Berlin 1893.
18. Hofmann, Diss. Zürich 1893.
19. Langhans, Dieses Archiv. 1867. Bd. 38. S. 536.
20. Birch-Hirschfeld, a. a. O. S. 436.
21. Friedländer, Dieses Archiv. 1876. Bd. 68. S. 358 und 361.
22. Arnold, Dieses Archiv. 1882. Bd. 88. S. 397.
23. Cornil et Ranvier, Manuel d'histol. pathol. 1884. T. 2. p. 134.
24. Cruveilhier, Traité d'anatomie. 1874—1876. T. 3. p. 312.
25. von Wittich, Mitth. aus d. Königsberger phys. Labor. 1878. 1.
26. Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastasen.
Leipzig 1885.
27. Cornil et Ranvier, l. c. T. 2. p. 122.
28. Koester, Sitzungsbericht der med. Gesellschaft für Natur- und Heil-
kunde. 1882. 3. Februar.
29. Waldeyer, Dieses Archiv. 1872. Bd. 55. S. 121.
30. von Recklinghausen, Störungen des Kreislaufes und der Ernährung.
1883. S. 173.
31. Virchow, Gazette médicale. 1855. p. 212.
32. E. Wagner, Archiv der Heilkunde. 1863. Bd. 4. S. 538.
33. Liouville, Arch. de physiol. 1869. p. 616.
34. Troisier, Arch. de physiol. 1874. p. 354.
35. Raynaud, Gazette des hôpitaux. 1874. p. 289
36. Fraentzel, Charité-Annalen. 1876. Bd. 3. S. 307.
37. Virchow, Geschwülste. Bd. 1. S. 52.
38. Thormaehlen, Diss. Göttingen 1885.
39. Boehme, Dieses Archiv. 1880. Bd. 81. S. 181.
40. Schwenninger, a. a. O. 1878. Bd. 1.
41. Fraenkel, Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 21, 22.
42. Rossier, Beitr. zur pathol. Anat. u. allg. Path. 1892. Bd. 13. S. 103.
43. Rokitansky, Lehrbuch der path. Anat. 1861. Bd. 1. S. 26.
44. Klebs, Allgem. Pathol. 1889. Bd. 2. S. 771.
45. Zehnder, Dieses Archiv. 1890. Bd. 119. S. 261.
46. Wechselmann, Diss. München 1882.
47. Ménétrier, Progrès médical. 1886. p. 143 u. 643.
48. Fuchs, Diss. München 1886.
49. Tillmann, Diss. Halle 1889.
50. Stumpf, Diss. Giessen 1891.
51. Werner, Diss. Freiburg 1891.
52. Siegel, Diss. München 1887.
53. Japha, Diss. Berlin 1892.

54. Strümpell, Lehrbuch. 1887. Bd. 1. S. 331.
55. Ziegler, Lehrbuch. 1887. Bd. 2. S. 699.
56. Finlay-Parker, Lancet. 1877. p. 838.
57. Koerner, Münchner med. Wochenschr. 1888. No. 11.
58. Siegert, Dieses Archiv. 1892. Bd. 129. S. 414.
59. Reiche, Centralbl. für allg. Path. u. path. Anat. 1893. Bd. 4. No. 1.
60. Friedreich, Dieses Archiv. 1857. Bd. 10. S. 201, 507.
61. Siegert, Dieses Archiv. 1892. Bd. 129. S. 542.
62. Ehrich, Diss. Marburg 1891.
63. Aoyama, Dieses Archiv. 1886. Bd. 106. S. 575.
64. Zahn, Dieses Archiv. 1878. Bd. 72. S. 119.
65. Virchow, Dieses Archiv. 1847. Bd. 1. S. 135.
66. Virchow, Geschwülste. 1866. Bd. 2. S. 98.
67. Cornil u. Ranvier, a. a. O. Bd. 1. S. 270.
68. Birch-Hirschfeld, a. a. O. S. 462.
69. Michaloff, Thèse de Genève. 1882. S. 28.
70. F. Cohn, Dieses Archiv. 1885. Bd. 101. S. 156.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel V.

- Fig. 1. Epithelkrebs der Lunge. A Alveolen erfüllt von Plattenepithelien, welche cylindrische und spindelförmige Formen aufweisen, wo sie dem Krebsstroma der Alveolarwand A.W. aufsitzen. Bei L.G. Lymphgefäße, von den Geschwulstzellen erfüllt. Schüttelpräparat. Zeiss, Obj. E, Oc. 2.
- Fig. 2. Cylinderzellenkrebs der Lunge. A Alveolen. B chronisch entzündetes und verdicktes Bindegewebe mit theilweiser Verknöcherung bei Kn. und vielen „Corpora flava“ bei C.fl.
- Fig. 3. Aus der Peripherie derselben Geschwulst. Br kleiner Bronchus, dessen gewuchertes Epithel die Muscularis und das peribronchiale Bindegewebe durchbrochen hat. Bei K Kohlenpigment, bei P papillenartige Erhebungen der Alveolarwand. A.E. proliferirende und desquamirende Epithelien bronchopneumonischer Herde.