

XI.

Ein Fall von orbitalem Melanosarcom, ausgehend vom episcleralen Gewebe hinter dem Bulbus.

(Aus der Universitäts-Augenklinik zu Marburg.)

Von Dr. med. C. Achenbach,
zweitem Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. VI.)

Weitaus die grösste Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Melanosarcome der Orbita hat einen intraocularen Ursprung und zwar dann ausnahmslos vom Tractus uvealis.

Andere sollen als Fortsetzung einer intracraniellen Geschwulst auf die Orbita übergehen können; in seltenen Fällen sind sie einmal metastatisch, wie uns z. B. zwei von v. Forster¹⁾ mitgetheilte Fälle lehren.

Ausserdem giebt es noch eine kleine Zahl von Melanosarcomen, welche sich primär im Orbitalgewebe entwickeln. Zuweilen können derartige Orbitalsarcome vorgetäuscht werden durch Sarcomgeschwülste, die im Innern des Auges ihren Anfang nehmen, hier sehr langsam wachsen, um sich nach Durchbrechung der Sclera um so stärker nach aussen zu entwickeln. Einen derartigen Fall beschreibt z. B. O. Becker²⁾, betreffend eine 40jährige Frau mit einem in der Chorioidea begonnenen Melanosarcom, das die Sclera nach aussen durchbrochen und daselbst die Grösse eines Taubeneies erreicht hatte, während es im Innern des Auges im Verlauf von zwei Jahren eine nur unbedeutende Zunahme erlitten hatte.

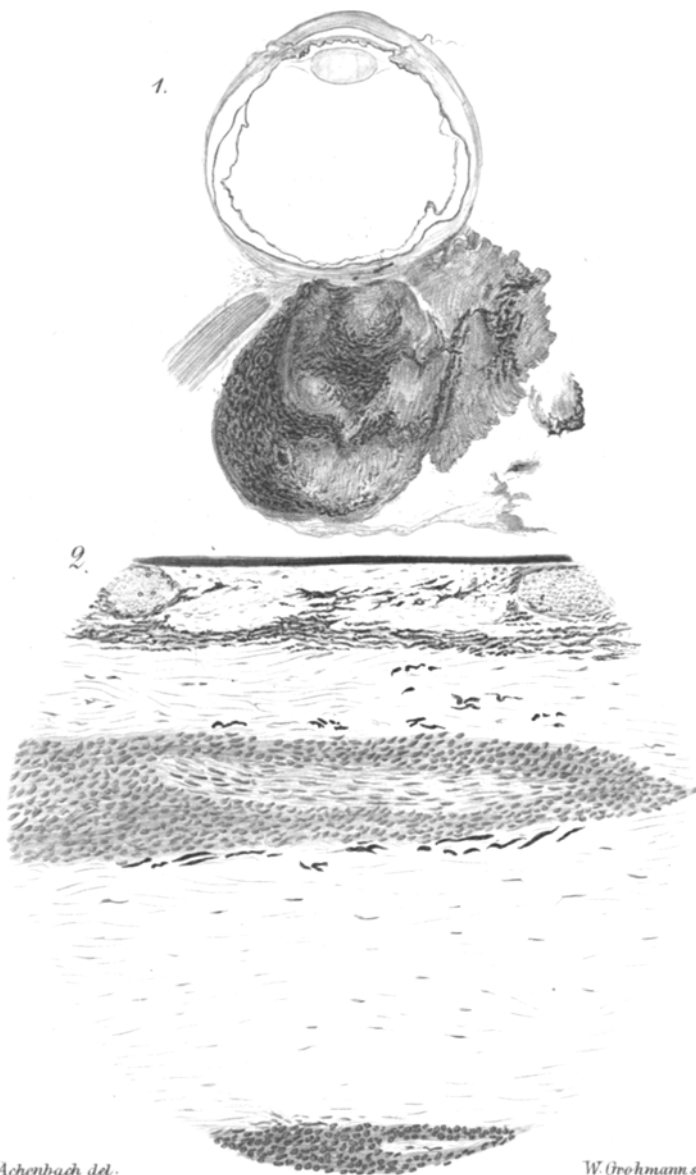
Ja, durch Fuchs³⁾ und Mitral'sky⁴⁾ wissen wir, dass ge-

¹⁾ von Forster, Graefe's Archiv f. Ophth. Bd. XXIV. 2. Fall 7 u. 8.

²⁾ O. Becker, Zur Diagnose intraocularer Sarcome. Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde von Knapp-Moos. Karlsruhe 1869.

³⁾ Fuchs, Das Sarcom des Uvealtractus. Wien 1882.

⁴⁾ Mitral'sky, Zur Kenntniss der Aderhautgeschwülste. Archiv f. Augenheilkunde. 1894.



Achenbach del.

W. Grohmann sc.

legentlich flächenhafte Chorioidalsarcome, die vielleicht nur mikroskopisch als solche zu erkennen sind, sich entlang den Emisarien einen Weg nach aussen bahnen und hier als Episcleralknoten zur Beobachtung kommen können.

Handelt es sich um Fälle, wo sich bereits innerhalb des Auges und ausserhalb desselben Massen einer Sarcomgeschwulst vorfinden, so kann uns nur eine sorgfältige Beobachtung des klinischen Verlaufs Aufschluss über den Ausgangspunkt derselben geben und lässt dies daher die Deutung der Fälle von Lebert und Virchow, die unten noch genauer berücksichtigt werden sollen, zweifelhaft erscheinen.

Die Orbitalsarcome, welche ihren Ausgang vom Zellgewebe der Orbita nehmen, lassen meist den Bulbus unbetheiligt. Nach Virchow¹⁾ sind es in der Regel lappige Geschwülste, welche hinter dem Augapfel entstehen, denselben hervordrängen und nicht selten ihn schliesslich zur Atrophie bringen, ohne dass einer der im engeren Sinn zum Auge gehörigen Theile an der Geschwulstbildung theilhaftig ist. Unter den hier einschlägigen Fällen aus der Literatur citirt Berlin²⁾ u. a. irrthümlicherweise auch den Mooren'schen³⁾ Fall; doch handelt es sich in demselben gar nicht um eine primäre Orbitalgeschwulst, sondern um eine primär intraoculare Neubildung, welche sich deutlich in 3 Abschnitte theilen lässt, wovon die beiden peripherischen ihren Ursprung von dem hinteren Theil der inneren Oberfläche der Chorioidea genommen hatten. Die Entwicklung des mittleren Abschnitts ist nach Mooren nicht ganz klar. Der äussere, auf der Sclera sitzende Knoten hat sich höchst wahrscheinlich erst secundär entwickelt, nachdem sich schon die Geschwulst im Innern des Auges gebildet hatte. Somit gehört dieser Fall zu den Tumoren intraocularen Ursprungs mit secundärer Ausbreitung in die Orbita, wie wir dies so häufig finden. Auch Panas⁴⁾ hält den Mooren'schen Fall für ein primäres Orbitalsarcom (doch hat er offenbar die betreffende Literaturnotiz dem Berlin'schen Werk entlehnt).

¹⁾ Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 270.

²⁾ Berlin, Die Tumoren der Augenhöhle. Graefe-Saemisch. Bd. VI. 2.

³⁾ Mooren, Ophthalmiatische Beobachtungen. 1867. S. 35.

⁴⁾ Panas, Traité des maladies des yeux. Tome II.

Als Beispiel dafür, dass primäre orbitale Melanosen später in das Auge hineinwachsen können, erwähnt Virchow¹⁾ einen Fall von Lebert und berichtet ausserdem über eine eigene Beobachtung. In dem Lebert'schen Fall, der mir im Original leider nicht zugänglich war, lag eine sehr grosse, „wahrscheinlich“ sarcomatöse, Geschwulst hinter dem Auge, die einige Millimeter weit in den Grund des Auges eindrang und die Retina mitergriffen hatte. Es ist also nach Virchow gar nicht einmal sicher, ob es sich überhaupt um ein Sarcom gehandelt hat, von einer mikroskopischen Untersuchung ist gar nicht die Rede. Ausserdem liegt, ebenso wie in dem Virchow'schen Falle selbst, keine ophthalmoskopische Untersuchung vor und können wir daher nicht wissen, ob beide Fälle nicht doch einen intraocularen Ursprung gehabt haben, zumal da in dem Falle Virchow's die Chorioidea an einer Stelle nahe am Opticuseintritt im Zusammenhang mit der Geschwulstmasse stand. Wir müssen, wie schon zuvor erwähnt, bei gleichzeitig intra- und extraocular bestehenden Geschwulsttheilen eine sorgfältige klinische Beobachtung verlangen, um entscheiden zu können, ob dieselben innerhalb oder ausserhalb des Auges ihre Entstehung genommen haben.

Was die histologische Beschaffenheit der Orbitalsarcome betrifft, so sind sie fast durchgängig pigmentirt und bestehen aus Rundzellen oder Spindelzellen, oft sind es Mischformen beider; bei der grössten Mehrzahl handelt es sich um bindegewebsreiche Fibrosarcome.

Die Prognose der Melanosarcome der Orbita ist, wie die aller Melanosen, eine sehr schlechte; nach Virchow gehören sie nächst den Mediastinalsarcomen zu den gefährlichsten unter allen. Sie machen, wenn nicht frühzeitig und total exstirpirt, mit Sicherheit Recidive oder sie gehen nach Usur der angrenzenden Knochentheile auf das Schädelinnere über; andere machen Metastasen, an denen bald der Tod erfolgt. Die relativ gutartigsten, bei denen eine frühzeitige Operation unter Umständen völlige Heilung bringen kann, sind die bindegewebsreichen Formen. Hierher gehören z. B. die beiden Fälle O. Lange's²⁾ von

¹⁾ Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 280.

²⁾ O. Lange, Zwei Fälle von Melanosarcom der Orbita. Monatsbl. für Augenheilkunde. 1894.

Fibrosarcoma melanodes, bei denen nach der Operation ein Recidiv ausblieb.

Kehren wir noch einmal zu dem Ausgangspunkt dieser bösartigsten aller Geschwülste der Orbita zurück, so soll derselbe in den meisten Fällen im Periost zu suchen sein. Als beweiskräftig für die periostale Herkunft können jedoch nur die Fälle gelten, welche frühzeitig sammt dem Periost zur mikroskopischen Untersuchung gelangen. In vorgeschrittenen Stadien dagegen lässt sich nicht mehr entscheiden, ob sie secundär mit ihm in Verbindung getreten sind oder von ihm herstammen. De Vincentiis¹⁾ berichtet z. B. über ein Myxosarcom der Orbitalhöhle, das bis dicht an das Periost heranreichte, aber noch nicht mit ihm verwachsen war. Denken wir uns diesen Tumor in einem vorgerückteren Stadium, so wird er mit dem Periost in Verbindung stehen und eine sichere Diagnose über den Ausgang desselben bereits unmöglich sein. Von diesem Gesichtspunkt aus sind z. B. die Fälle Waldhauer's²⁾ nicht beweisend, insofern dieser aus einer innigen Verwachsung mit dem Periost ohne Weiteres auf einen periostalen Ursprung schloss.

Michel³⁾ lässt sie vorzugsweise von der Tenon'schen Kapsel ihren Ausgang nehmen. Es gelang mir nur wenige derartige Fälle aufzufinden, nemlich einen solchen von v. Forster⁴⁾, der besagten Ursprung gehabt haben soll, einen zweiten von Wedl-Bock⁵⁾, wo das Fettgewebe der Tenon'schen Kapsel als Mutterboden diente. Diese letzte Beobachtung steht auch gut im Einklang mit der Annahme Virchow's, wonach es das Fettgewebe der Augenhöhle ist, welches zur Entstehung von Orbital-sarcomen zu disponiren scheint. Ueber einen hierher gehörigen Fall berichtet O. Walter⁶⁾. Der Tumor sass im Muskeltrichter, die schwarz verfärbten Muskelbäuche zogen über seine Oberfläche hinweg. Der Sehnerv war von der Geschwulstmasse von unten

¹⁾ De Vincentiis, Sull' essotalmo. {(Lavori della clinica ocul. dell' Università di Napoli. 1894. Vol. IV.)}

²⁾ Waldhauer, St. Petersburger med. Wochenschr. 1877. No. 43 u. 44.

³⁾ Michel, Lehrbuch der Augenheilkunde. 1890.

⁴⁾ von Forster, a. a. O. Fall 4.

⁵⁾ Wedl-Bock, a. a. O. Fig. 126.

⁶⁾ O. Walter, Klin. Monatsbl. f. Augenh. XXXI. 359. 1893.

her umwuchert, so dass er in einer Furche derselben lag, von oben nur durch lockeres Binde- und Fettgewebe bedeckt. Der Sehnerv war in normaler Dicke erhalten, nicht verfärbt, nirgends mit der Geschwulst fest verbunden. Es ist nach Walter anzunehmen, dass die Neubildung ihren Ausgang vom orbitalen Fettgewebe genommen hat. Ein Gleiches gilt von einem der von O. Lange¹⁾ veröffentlichten Fälle.

Nach Berlin²⁾ sollen Orbitalsarcome „möglicherweise“ auch ausnahmsweise einmal aus dem episcleralen Bindegewebe hervorgehen können; als Beweis citirt er den auch von Panas angeführten Fall von Landsberg³⁾. Bei genauer Betrachtung giebt uns derselbe aber kein Beispiel, dass orbitale Sarcome sich aus dem episcleralen Gewebe des Auges nach hinten entwickeln können. Es handelt sich nemlich dort um eine pterygium-ähnliche, scharf begrenzte Conjunctivalschwellung bei einem 53jährigen Landmann. Dieselbe wurde 2mal excidirt. Bald zeigte sich statt der flachen Erhabenheit ein schmerzhafter Knoten. Von der immer stärker wachsenden Geschwulst ist nach Angabe des Patienten der Apfel in die Höhe gedrängt und, nachdem er „deutliches Platzen“ im Auge mit Austritt von Flüssigkeit wahrgenommen, ganz erblindet. Die aus der linken Orbita sich hervordrängende, wallnussgrosse Geschwulst ist weich, grauweiss, markig und hat den nach oben aussen liegenden Bulbus so umwuchert und in die Geschwulstmasse hineingezogen, dass er nur mit Mühe an dem noch erhaltenen Rest von atrophischem Cornealgewebe zu erkennen ist. Das Präparat, von Orth untersucht, war ein kleinzelliges Sarcom, das von dem inneren Abschnitt der oberflächlichsten Scleralschichten ausgegangen ist, durch Hornhautverschwärung Perforation und Phthise des Bulbus bewirkt hat, ohne indess auf das Innere desselben überzugreifen; pigmentirt war der Tumor nicht.

Somit ist dieser Fall ein Sarcom der Orbita, nur in dem Sinn, dass ein Limbussarcom, also ein Tumor des vorderen Augenabschnitts, sich in die Orbita ausgebreitet hat, nicht aber ist es hinter dem Bulbus entstanden. Wir finden aber, dass dieser

¹⁾ O. Lange, St. Petersburger med. Wochenschr. 1881. S. 335. Fall 2.

²⁾ Berlin, a. a. O.

³⁾ Landsberg, Dieses Archiv. Bd. 63. S. 276. 1875.

Landsberg'sche Fall keinen Beweis dafür abgiebt, dass hinter dem Bulbus vom episcleralen Gewebe ein Orbitalsarcom sich entwickeln kann. Ueberhaupt habe ich nirgends, soweit mir die Literatur zur Verfügung stand, einen derartigen Fall auffinden können. Ich bin daher meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Uhthoff, zu besonderem Dank verpflichtet, dass er mir einen seiner Zeit in der Schöler'schen Klinik beobachteten und hierher gehörigen Fall gütigst zur Verfügung stellte und mir dessen Veröffentlichung bereitwilligst gestattete.

Frau M., 65 Jahre alt, aus Altona; schon seit Monaten hat Pat. bemerkt, dass das rechte Auge anfang, etwas hervorzutreten unter gleichzeitigem Auftreten von Doppelsehen, ein Umstand, der sie besonders in augenärztliche Behandlung führte, wo ihr Elektrizität und Jodkalium verordnet wurde. Trotz dieser Behandlung nahm der Exophthalmus allmählich und stetig zu. Eine spezifische Infection hatte nicht stattgefunden, auch hereditär nichts zu ermitteln. Morbus Basedowii, sowie etwaige metastatische Erkrankung von anderen Körperregionen aus war ausgeschlossen.

Zur Zeit bestand ein rechtsseitiger erheblicher Exophthalmus. Das Auge war etwas nach vorn und unten verlagert und wurde von den Lidern nur noch mühsam bedeckt. Die Beweglichkeit war nach oben völlig aufgehoben, nach den anderen Richtungen relativ gut erhalten.

Der ophthalmoskopische Befund war im Wesentlichen negativ, Sehschärfe mässig herabgesetzt (genaue Angaben fehlen).

Diagnose: Retrobulbärer Tumor. — Pat. wurde von Herrn Prof. Schöler operirt.

Die Enucleation des Auges, sowie die Herausschälung des mit ihm in innigem Zusammenhang stehenden melanotischen Tumors auf der Hinterfläche des Bulbus gelang relativ leicht. Eine Verbindung mit dem Periost fehlte.

Bei genauer Besichtigung der Augenhöhle waren melanotische Theile nicht mehr nachweisbar, doch wurde der Sicherheit halber ein grosser Theil des Orbitalgewebes mit entfernt.

Normaler Heilverlauf mit stärkerer Einziehung des Orbitalinhalts.

Etwa $\frac{1}{2}$ Jahr post op. war das Allgemeinbefinden der Pat. gut, kein Recidiv, spätere Nachrichten fehlen.

Der makroskopische Bau des anatomischen Präparates ergab einen wohlgehaltenen und unveränderten Bulbus. Demselben haftet an der hinteren Fläche, vom Sehnerven nach aussen sich erstreckend, eine etwa wallnuss-grosse rundliche Geschwulst an mit stark höckriger Oberfläche. Dieselbe ist mit der Sclera in einer Ausdehnung von 18 mm innig verwachsen. Auch mit der Sehnervenscheide steht er noch 4 mm weit in fester Verbindung, um sich dann von ihr allmählich abhebend mit scharfem Contour in die Orbita frei nach hinten auszudehnen. Die Aussenseite des Tumors ist zackig, von zartem lappigem Bau. Sein grösster Längendurchmesser beträgt 32 mm,

seine Breite 18 mm. Auf einem durch das Präparat angelegten Horizontal-durchschnitt sieht man eine ausgesprochene Felerung in Folge reichlich angehäuften schwarzbraunen Pigments, das uns den melanotischen Charakter des Tumors deutlich verräth. In der Sclera erkennt man schon makroskopisch eine 2 mm grosse, strichförmige, pigmentirte Stelle im Bereich des mit dem Bulbus verwachsenen Tumors (Fig. 1). Der melanotische Tumor sass frei im Muskeltrichter, nirgends verwachsen mit den ihm benachbarten Augenmuskeln, auch mit dem Periost in keiner Weise adhärent, sondern liess sich bei der Enucleation des Auges ohne Schwierigkeiten aus der Orbita herauschälen.

Die mikroskopische Untersuchung der Präparate ergibt ein stark pigmentirtes, auffallend zellreiches Sarcom. Die Zellen führen überall einen verhältnissmässig grossen Kern mit nur wenig Protoplasma; sie gehören nicht ausschliesslich einem Typus an, sondern Rundzellen sind mit Spindelzellen zusammen vertreten. An den Stellen, wo ausschliesslich Spindelzellen sich finden, erkennt man schon bei schwacher Vergrösserung eine eigenthümliche streifige Anordnung des Gewebes. Bei stärkerer Vergrösserung bestehen diese Züge aus parallel gerichteten Spindelzellen mit grossem Kern. Im Uebrigen haben wir es hauptsächlich mit Rundzellen mittlerer Grösse zu thun. Nur hier und da ist ein spärliches Bindegewebsstroma zu sehen. Auffallend an seinem Glanz und seiner Struktur ist ein von der Sclera tief in die Geschwulstmasse hineinziehender Strang von Scleralgewebe (Fig. 1). Häufig sind die Geschwulstzellen derart zwischen das Scleragewebe hineingewuchert, dass man versprengte Faserzüge desselben in der grossen Zellmasse vorfindet (Fig. 2), an anderen Stellen erscheint die Sclera hierdurch aufgefasert und leicht gelockert.

Die Duralscheide des Sehnerven, welche eine Strecke weit mit der Geschwulst fest verwachsen ist, bietet keine Veränderungen, ebenso zeigt der Sehnerv weder eine Infiltration mit Geschwulstzellen, noch bietet er Zeichen einer etwaigen Atrophie.

Die Sclera ist nicht durch Druck zum Schwund gebracht, wie dies Lebert für seine beiden Fälle beschreibt, sondern in ihrer ganzen Dicke erhalten.

Die Stelle, welche uns schon makroskopisch in der Sclera als pigmentirter Strich auffiel (Fig. 1), liegt, mikroskopisch betrachtet, inmitten normalen Scleralgewebes näher der Aderhaut, als der äusseren Oberfläche der Sclera (Fig. 2). Das Centrum der längsovalen, zellreichen Partie wird eingenommen von einem längsgetroffenen Nervendurchschnitt. Der Nerv ist allseitig umgeben von dicht gedrängten Zellmassen mit runden, verhältnissmässig grossen Kernen, ganz identisch mit den Rundzellen, die ich schon oben ausführlicher beschrieben und haben wir anzunehmen, dass die Sarcomzellen in den Bahnen dieses Ciliarnerven ihre Verbreitung in die Sclera gefunden haben. Die nächste Nachbarschaft des in der Sclera gelegenen Geschwulststreifens ist ausgezeichnet durch angehäuften Pigmentzellen der Sclera.

Die Aderhaut liegt der Sclera überall dicht an, Geschwulstelemente sind

in ihr nirgends nachweisbar, sie trägt hier und da ein mässig atrophisches Gepräge und ist etwas ärmer an Blutgefässen, wie wir dies zu sehen gewohnt sind.

Der Bulbus ist im Uebrigen völlig normal.

Der Tumor ist sehr stark pigmentirt, besonders in der dem Sehnerven benachbarten Partie. Das Pigment ist theilweise feinkörnig bis staubförmig und intercellular gelegen. Der grösste Theil des Pigments jedoch ist an die Sarcomzellen gebunden, deren Zellform dadurch häufig undeutlich und schwer zu erkennen ist. Daneben finden wir noch grosse kugelförmige Pigmentzellen, die mit dunkelbraunem Farbstoff vollgepfropft sind.

An einzelnen Stellen sind frische und ältere Hämorrhagien anzutreffen.

Die Eisenreaction auf Berlinerblau fiel zum Theil positiv aus, d. h. gefärbt wurde nur das gelbe, feinkörnige Pigment, während die eigentlichen Pigmentzellen ihre dunkelbraune Farbe unverändert beibehielten. Eine gewisse positive Reaction kann uns nicht wundern, da ein solcher Orbitatumor allen möglichen Insulten ausgesetzt ist, so dass leicht Blutungen in denselben erfolgen und der Blutfarbstoff secundär von den Zellen der Geschwulst aufgenommen wird.

Anders steht es aber mit der Frage, woher das eigentliche melanotische Pigment seinen Ursprung nimmt. Vossius und Walter¹⁾ halten die ganze Pigmentirung der melanotischen Geschwülste für Derivate des Blutfarbstoffs, doch gesteht dem gegenüber Virchow²⁾ nicht zu, dass der gewöhnliche Farbstoff der Melanosen aus Extravasaten hervorgeht: „Wir wissen nicht, ob er durch metabolische Thätigkeit der Zellen selbst entsteht oder aus den Säften des Körpers aufgenommen und abgelagert wird.“ Das Pigment der Aderhautmelanosen stammt nach Fuchs³⁾ nicht aus Blutextravasaten, sondern von dem physiologischen Pigment der Aderhaut. Es ist nach Virchow „autochthones Pigment“.

Dass dieser Satz Virchow's für alle melanotischen Geschwülste gilt, geht am besten daraus hervor, dass Melanosen nur dort beobachtet werden, wo bereits unter physiologischen Verhältnissen Pigment vorkommt.

Herr College Dr. Axenfeld⁴⁾ machte mich darauf aufmerksam, dass Melanosarcome, welche von der hinteren Fläche des

¹⁾ O. Walter, a. a. O.

²⁾ Virchow, Die krankhaften Geschwülste. II. S. 273.

³⁾ Fuchs, a. a. O.

⁴⁾ Siehe auch Ergebnisse der allgem. Pathologie und pathol. Anatomie, herausgegeben von Prof. Lubarsch und Ostertag. (F. W. Bergmann, Wiesbaden.) Artikel: Geschwülste des Auges.

Bulbus ausgehen, durch Wucherung der hier vorhandenen, schon physiologisch pigmentirten Zellen der Sclera, die sich häufig an der Eintrittsstelle hinterer Ciliarnerven finden, entstehen können.

Ich bin geneigt, die Pigmentirung unseres Melanosarcoms einzig und allein von den hier normaler Weise vorhandenen Pigmentzellen ausgehen zu lassen.

Bezüglich der Differentialdiagnose mag noch erwähnt werden, dass man vielleicht als Ausgangspunkt den Sehnerven verantwortlich machen könnte. Hierzu sei bemerkt, dass Sehnervengeschwülste nach Braunschweig¹⁾ gewöhnlich in der Mitte zwischen Spitze der Orbitalpyramide und hinterem Pol des Bulbus (einige bis 15 mm von ihm entfernt) beginnen. Der Typus des Sehnerventumors ist das Myxosarcom. Zudem ist sowohl die Duralscheide, als auch der Nerv selbst völlig frei von jeglicher Zellinfiltration; auch das Verhältniss der breiten innigen Verwachsung des Tumors mit der Sclera gegenüber dem nur einige Millimeter weiten Anhaften an der Duralscheide lassen einen Zweifel an dem episcleralen Ursprung gar nicht aufkommen.

Die principielle Wichtigkeit des hier mitgetheilten Falles beruht somit darin, dass es sich um ein primäres orbitales Melanosarcom handelt, das seinen Ausgangspunkt vom episcleralen Gewebe an der Hinterfläche des Auges genommen hat. Die Pigmentirung ist hier höchstwahrscheinlich mit den schon normaler Weise am Eintritt der hinteren Ciliarnerven vorkommenden Pigmentzellen in Verbindung zu bringen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VI.

- Fig. 1. Umriss mit dem Eddinger'schen Zeichenapparat angefertigt. Vergrößerung 1:2. Breite Insertion des Tumors am hinteren Pol des Auges.
- Fig. 2. Vergrößerung: Leitz, Ocular 3, Objectiv 3. Uebersicht über Aderhaut, Sclera und die nach aussen angrenzende Geschwulstmasse, in der ein Bündel versprengter Scleralfasern liegt. Geschwulstinfiltration der Sclera längs der Scheide eines perforirenden Ciliarnerven; in der Umgebung angehäufte Pigmentzellen der Sclera.

¹⁾ Braunschweig, Sehnervengeschwülste. Arch. f. Ophth. XXXIX. 4.