

- Fig. 2. Verfettete Epithelioidzellen aus einer tuberkulösen Lymphdrüse der Katze. Periphere Lagerung des Fettes, Zellkern gut erhalten. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 4.
- Fig. 3. Langhansche Riesenzelle aus einem tuberkulösen Herde der Milz des Kalbes mit beginnender peripherischer Fettablagerung. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 4.
- Fig. 4. Langhansche Riesenzelle aus einem fungösen Larynxtuberkel des Rindes mit starker peripherischer Fettablagerung. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 4.
- Fig. 5. Tuberkulöser Herd mit Nekrose von der Pleura pulmonalis des Rindes. Unten: nekrotische Partie; oben: lebendes tuberkulöses Gewebe. An der Grenze zwischen beiden zelluläre Verfettung. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Obj. A, Ok. 4.
- Fig. 6. Tuberkulöser Herd mit Nekrose aus der Bronchiallymphdrüse des Rindes. Die nekrotische Partie zeigt schichtenförmig abgelagertes Fett. Scharlachrot-Hämatoxylin. Starke Lupenvergrößerung.
- Fig. 7. Junger tuberkulöser Herd ohne Nekrose und ohne Riesenzellen in der starken Fettinfiltration zeigenden Nierenrinde der Katze. Das Tuberkelgewebe ist fettfrei. Scharlachrot-Hämatoxylin. Starke Lupenvergrößerung.

XIX.

Ein Fall von traumatisch bedingtem Nierentumor, mit Bemerkungen zur Pathologie des „infiltrierenden Nierenkrebsses“.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Marburg.)

Von

Prof. R. Bencke (Marburg) und Dr. K. Namba (Japan).

(Hierzu Tafel XI.)

Der folgende, im Pathologischen Institut zu Marburg zur Untersuchung gelangte Fall karzinomatöser Nierenerkrankung verdient sowohl wegen seiner Entwicklung im Anschluß an ein Trauma, wie wegen des schwer zu deutenden histologischen Befundes Beachtung. Wir verdanken das Material dem Krankenhaus des Vaterländischen Frauenvereins zu Kassel, von dem wir auch die klinischen Angaben und den allgemeinen Sektionsbefund gütigst zur Verfügung gestellt erhielten.

H. S., 45 Jahre, Landwirt. Am 8. Dezember 1909 ins Krankenhaus aufgenommen. Der Patient gab an, bis zum 22. Mai 1909 ganz gesund gewesen zu sein. An diesem Tage stieß ihm die Deichsel eines unbespannten, den Berg herablaufenden Wagens stark in die linke Seite (Nierengegend). Kurz darauf entleerte er blutigen Urin und bekam seit jener Zeit andauernde Seitenschmerzen und Mattigkeit. Bei der Aufnahme in dem Krankenhause (Dezember 1909) zeigte sich Eiter und wenige Blutkörperchen in dem reichlichen Harnsediment, aber keine Nierenepithelien oder Gewebsetzen. Links war ein schmerzhafter Nierentumor zu palpieren. Nachdem zystoskopisch die Diagnose Pyelitis gestellt war, wurde am 18. Dezember eine linksseitige Nephrotomie ausgeführt. Hierbei zeigte sich, daß die Niere sich nicht aus ihrer Fettkapsel herauslösen ließ, daß das Nierenbecken trüben Inhalt enthielt, aber keine Konkreme. Die Operation übte keinen besonderen Einfluß auf den Allgemeinzustand aus. Anfang Februar

1910 erschien die Niere im Boden der Wundhöhle, welche bis dahin reichlich sezerniert hatte; am 5. März wurde sie völlig exstirpiert.

Bei der ersten Nierenoperation machte das Organ wegen der derben Beschaffenheit und hellen Färbung den Eindruck einer partiellen Schrumpfung. Ein Tumor war damals makroskopisch nicht gefunden worden. Ein exstirpiertes Stückchen wurde im Pathologischen Institut zu Marburg untersucht, wobei sich ergab, daß wahrscheinlich ein maligner Tumor vorlag. Diese Diagnose wurde von den behandelnden Ärzten als nicht wahrscheinlich angesehen. Bei der zweiten Operation zeigten sich indessen tatsächlich Tumorknollen am Nierenhilus. Dieselben mußten im Körper zurückgelassen werden.

Bei der zweiten Operation mußten zwei Rippen reseziert werden, wodurch ein Pneumothorax entstand. Obwohl dieser sich zurückbildete, verfiel der Patient mehr und mehr. Zuletzt trat Ikterus auf, und Mitte April erfolgte der Exitus.

Die Sektion, welche von Dr. Peters in Kassel ausgeführt wurde, ergab gut lufthaltige Lungen von blasser Beschaffenheit, mit zwei eigroßen hämorrhagischen Infarkten im rechten Oberlappen. Die Herzklappen der Mitralis und Aorta zeigten leichte Sklerose. In der Nähe der Leber und Milz waren peritonitische Verklebungen. Die Leber war groß und unregelmäßig geformt infolge zahlreicher großer weißgelber Tumormetastasen. Das Leberparenchym war ikterisch und derb, am Choledochus fand sich eine hart infiltrierte Drüse. Der linke Leberlappen wurde fast vollständig von einem Knoten mit erweichtem Zentrum eingenommen. Die rechte Niere war ziemlich groß und derb, im Nierenbecken befanden sich feine schwarze Krümel. Das Bett der linken Niere wurde durch eine schmutzig braune Zerfallshöhle dargestellt, welche sich in den unteren Pol der Milz fortsetzte. Die Aortenwand war in der Gegend dieser Höhle verdünnt und arrodiert. Aus dieser Arrosion war eine Blutung in die Wundhöhle erfolgt, welche als Todesursache angesehen werden mußte. Längs der Aorta fanden sich harte, weiße Drüsen. In der Cava inferior, im Gebiet der Leber war ein warzenförmiges Geschwulstknoten. Das Peritoneum im Douglas'schen Raum war mit kleinen Knoten bedeckt.

Klinisch wie nach dem Ergebnis der Sektion gewannen die behandelnden Ärzte die Vorstellung, daß die linke Niere der primäre Sitz der Erkrankungen gewesen sei.

Stücke der exstirpierten Niere sowie einige Stücke aus den Leichenorganen wurden dem Pathologischen Institut zur mikroskopischen Untersuchung zur Verfügung gestellt.

Die erste, dem Pathologischen Institut übersandte Probeexzision (C. 989. 28. Dezember 1909), ein kleines plattes weißes Stückchen, war histologisch schwer zu deuten, zumal damals nur die Frage gestellt worden war, ob etwa eine akute Entzündung, Gonorrhoe, vorliege. Diese Schwierigkeit drückt sich in der Antwort aus, welche folgendermaßen lautete:

„Das eingesandte Material zeigt bei mikroskopischer Betrachtung ein schwieliges Gewebe, in dem die Tubuli contorti vollständig zugrunde gegangen, von den Glomeruli nur hyaline Reste übrig geblieben sind. Die Tubuli recti sind vorhanden. Sie sind von einschichtigem Epithel ausgekleidet. Das interstitielle Schwielen Gewebe enthält vielfach Zellwucherungen, teils in Form lokalisierter kleinzelliger Infiltrate, teils in Form von neugebildeten kleinen Kanälen, die von einem einschichtigen kubischen Epithel eingefast sind, das vielfach Wucherungen in Form von großen Zellen mit großen Kernen und breitem, hellem Protoplasmasaum aufweist. Diese Zellen haben Tumorcharakter und erinnern in ihrem Bau an Endotheliomzellen. Doch gestattet das Gesamtbild die Diagnose: Endotheliom nicht unbedingt, da das Schwielen Gewebe und die Art der kleinzelligen Infiltrate den Gedanken an Lues sehr nahe legt. Tuberkulose ist mit Sicherheit auszuschließen. Für Gonorrhoe kein Anhaltspunkt. Das Vorhandensein einer Hydronephrose ließe sich mit dem mikroskopischen Bilde in Einklang bringen. Eine sichere Entscheidung läßt sich aus dem vorliegenden mikroskopischen Bilde allein nicht treffen.“

Bei der zweiten Operation erhielt man Material von der exstirpierten Niere in Form mehrerer Trümmerstücke (C. 229, 10. März 1910). An diesem hing, derb verwachsen und an vielen Stellen nicht zu lösen, ein Teil der Nierenkapsel. Das Kapselgewebe war durch weiße Massen infiltriert und sein Übergang in das ebenso infiltrierte Nierengewebe war streckenweise gar nicht mehr zu

erkennen. Das ganze Nierengewebe war ungemein derb, fast knorpelartig und weißgrau, die Nierensubstanz im ganzen verschmälert. An Stelle des Nierenbeckens fand sich eine Ulzeration, welchenach Arteiner Pyonephrosetief in die Markkegeleindrang. In der Umgebung des Nierenbeckens fanden sich besonders feste weiße Bindegewebszüge. Die Oberfläche der Niere erschien an den Stellen, wo ihre Kapsel abgelöst werden konnte, stark narbig geschrumpft. Nirgends fand sich eine Andeutung von Zystenbildung. Die Dichtigkeit der Niere war in allen Teilen vollständig gleich. Vielfach zogen nekrosenartige Herde mit gelben Randsäumen und sehr unregelmäßiger Gestalt durch das Gewebe.

Die mikroskopische Untersuchung dieses Materials ergab folgende Resultate:

I. Die Gegend des Nierenbeckens zeigt sich durch eine Ulzeration abgegrenzt, welche weit in die Marksubstanz vordringt. Der Boden des Geschwürs enthält zerfallene Gewebsmassen, welche durch reichliche Kokkoneinlagerung infiziert sind, sowie reichliche Eiterkörperchen in stärkstem Zerfall, oder auch in gut erhaltenem Zustand. Die Bakterien dringen nur wenig in das nekrotische Gewebe ein. An einzelnen Stellen folgen sie eine Strecke weit den aufsteigenden Harnkanälchen, indessen geschieht dies nur dort, wo die Struktur der Markkegel noch einigermaßen erhalten ist. Dem Detritus sind reichlich gröbere und kleinere Fetttröpfchen beigemengt.

Die Papille ist an einer kleinen Stelle noch einigermaßen erhalten. Sie zeigt in diesem Gebiet eine sehr dikes hyalines Stroma und Harnkanälchen von verschiedener Größe. In einigen derselben hyaline Zylinder. Wo diese Struktur noch erkennbar ist, erweist sich die gesamte Papillenmasse nekrotisch. Am Rande der Nekrose finden sich mit alten nekrotischen Thromben angefüllte Gefäße. In einigen großen Arterienstämmen liegen organisierte Thrombusreste mit Pigmentzellen und derbem Stroma. Diese Arterien sind hochgradig geschrumpft, faltig zusammengelegt, und man gewinnt den Eindruck, als ob sie schon eine Reihe von Monaten in dem Zustand der Obliteration gewesen wären.

Unmittelbar an diesen Teil grenzen andere ausgedehnte, nicht nekrotische Abschnitte des Geschwürsbodens, welche sich von den erstgenannten dadurch unterscheiden, daß sie auf das dichteste von Geschwulst infiltration durchsetzt sind. Die Geschwulstzellen liegen in einer dünnen Zone streckenweise unmittelbar am Geschwulstgrunde, anderseits ziehen sie sich in dichten Strängen in die Markmasse hinauf.

Die Markmasse zeigt eine Anzahl normaler Tubuli recti (Sammelröhren). Diese sind im ganzen ziemlich weit auseinander gedrängt. Ihr Epithel ist kräftig entwickelt; es zeigt reichliche bläschenförmige helle Kerne und ein ziemlich niedriges Protoplasma. Das Lumen ist niemals erweitert. Vielfach sind zwischen die ausgebildeten Epithelzellen eigentümliche dunkle schmale Epithelzellen eingeschoben, anscheinend Regenerationszellen. Diese Zellen haben mit den weiter zu beschreibenden Geschwulstelementen keinerlei Ähnlichkeit. Sichere tubuli recti vom Typus der Henleschen Schleife finden sich in dem Markgebiet nur ganz vereinzelt. Das Stroma des Markes ist nur in den untersten Teilen annähernd normal, nämlich derb sklerotisch, indessen ist schon hier durch zahlreiche Saftspalten ein Lückensystem geschaffen, in welches Tumorelemente vielfach eingeschlossen sind. Diese Lücken umschließen stellenweise die geraden Harnkanälchen ungemein dicht, indessen gelingt es doch nicht, den direkten Übergang von Harnkanälchenepithel in die ihm angelagerten Geschwulstzellen zu erkennen. Nur die Anordnung der einzelnen Kanäle im Stroma erweckt bisweilen den Eindruck, als ob Harnkanälchen direkt in Geschwulststränge umgewandelt würden.

Etwas weiter nach oben zu, gegen die Rinde, wird das Stroma des Markes immer zellreicher. Hierdurch verliert es mehr und mehr seine charakteristische Anordnung und die Strukturen werden hier und zuletzt in der Rindensubstanz selbst vollkommen unentwirrbar. Dies beruht hauptsächlich darauf, daß die Tubuli contorti größtenteils geschwunden sind. Dagegen finden sich in der Rinde überall Glomeruli eingesprengt, welche fast sämtlich in annähernd normalen Abständen von einander stehen und auch auffallend normales Aussehen zeigen. Nur wenige Glomeruli zeigen den Typus der Sklerose. Soweit noch Tubuli contorti erkennbar sind, erscheinen sie sehr schmal und mit indifferentem niedrigem Epithel ausgekleidet. Das Protoplasma dieser Epithelzellen enthält bisweilen kleine, glänzende, leicht gelbliche Körnchen, wie sie in atrophischen

Harnkanälchen auch sonst vorzukommen pflegen. Hierdurch sowie durch die Existenz eines mehr oder weniger deutlichen Lumens lassen sich vielfach die Rindenkanälchen noch mit Sicherheit von den ihnen unmittelbar benachbart liegenden Geschwulstgängen unterscheiden. Auch mikroskopisch findet sich nirgends eine Zyste oder auch nur eine Bildung hyaliner Zylinder in den Kanälchen. Das Eigenartige des mikroskopischen Bildes besteht darin, daß zwischen die Tubuli contorti und Glomeruli überall außerordentliche Mengen schmaler und breiter Geschwulststränge sich einschieben, sodaß man den Eindruck erhält, als ob das ganze Lymphgefäßsystem der Niere von den Geschwüren des Nierenbeckens an bis in das perinephritische Bindegewebe hinein mit Geschwulstzellen injiziert sei. Gerade in dem perinephritischen Gewebe treten große zellgefüllte Lymphgefäßstränge sehr stark hervor. Aus diesem Grunde und wegen der unmittelbaren Übergänge von diesen Stellen in die Geschwulstinfiltrate der Nierenrinde kann mit Sicherheit behauptet werden, daß mindestens ein sehr großer Teil der Geschwulststränge der Nierenrinde im Innern von Gefäßen und nicht von Harnkanälchen liegt. An der Geschwulstinjektion beteiligen sich anscheinend nicht allein die Lymphbahnen, sondern auch die kleinen Venen; auch in den Thrombusmassen der großen Arterienstämme werden einige Geschwulstzellen nachgewiesen, welche offenbar durch die Lymphbahnen der Gefäßwände eingedrungen sind; die kleinen, offenen Arterien sind geschwulstfrei.

Diese Tatsache der Lymphgefäßfüllung im perinephritischen Gewebe ist auch für die Auffassung der Infiltrate der Rinde selbst von großer Bedeutung, da offenbar beide Abschnitte miteinander in Verbindung stehen. Die Bestimmung des Charakters der Geschwulststränge der Rinde ist an sich vielfach sehr schwierig. Denn oft genug erinnert die Form derselben namentlich gerade in der Nähe von Glomeruli in so hohem Maße an die Tubuli contorti, daß immer wieder die Möglichkeit einer Verwechslung mit solchen, d. h. also die Vorstellung eines intrakanalikulären Wachstums der Tumorzellen, entsteht. Die Breite der Geschwulstkanäle entspricht auch annähernd der der Tubuli contorti; für die Unterscheidung ist aber von Wichtigkeit, daß bisweilen eine Verzweigung der Geschwulststränge wie bei Lymphgefäßen nachgewiesen wird. Die Geschwulstinfiltrate sind nicht in allen Teilen der Rinde gleich stark entwickelt. An manchen Stellen sind sie so außerordentlich dicht, daß außer einer mäßigen Zahl von jungen Bindegewebszellen fast ausschließlich dicht gedrängte Geschwulstgänge von gleichmäßiger Beschaffenheit zu erkennen sind. An anderen Stellen treten diese mehr zurück. Dann findet sich ein Stromabild, wie es bei chronischen Schrumpfungsprozessen einer Nierenrinde allbekannt ist: nämlich eine Mischung von jungen Bindegewebs-elementen, einkernigen kleinen Rundzellen und schmalen Harnkanälchen ohne spezifische Epithelstruktur. Dringt der Tumor in diese Partien hinein, so treten vereinzelte Geschwulstgänge hervor, deren Charakter hier deutlicher zutage tritt als an den dicht infiltrierten Stellen des Präparates.

Die Geschwulstgänge erreichen vielfach die Glomeruluskapseln und durchsetzen dieselben bisweilen sehr dicht; trotzdem läßt sich ein Durchbruch der Geschwulstzellen in den Glomerulusraum nirgends nachweisen, solange die Glomeruli noch einigermaßen normal sind. Nur an wenigen, völlig sklerotischen Glomerulis ist der Durchbruch erfolgt. Auch in den Glomeruluskapseln sind offenbar nur die Lymphgefäße mit Geschwulstzellen gefüllt.

Das gleiche findet sich an Lymphgefäßen derber und großer Gefäßcheiden, besonders die Adventitia der kleineren Arterien ist sehr stark mit Geschwulststrängen durchsetzt, welche denen im anstoßenden Nierenparenchymgewebe genau gleichen. Zwischen den Geschwulstmassen liegen stellenweise starke Bündel glatter Muskulatur, offenbar hypertrophische Faserzüge, welche nicht alle als abgesprengte Nierenbeckenmuskeln gedeutet werden können; sie gleichen jenen Bündeln, welche auch bei gewöhnlichen Hydronephrosen bisweilen in dem Nierenparenchym nachweisbar sind, und welche offenbar durch Hypertrophie jener im Nierengewebe verstreuten Muskelfasern entstehen, deren Häufigkeit im embryonalen Nierengewebe durch Busse hervorgehoben worden ist.

Die Geschwulstzellen sind in ihrer feineren Struktur zum Teil durchaus epithelähnlich. Sie bilden dicke Protoplasmen und besitzen sehr kräftige, meistens bläschenförmige Kerne. Bisweilen finden sich auch zwischen den Tumorzellen ähnliche längliche, an Regeneration erinnernde

Exemplare von schmalen dunklen Protoplasma, wie sie oben bei den Harnkanälchen beschrieben wurden. Niemals umschließen die Tumorzellen ein Lumen, wohl aber bilden sie nicht selten mehr oder weniger deutliche, konzentrisch angeordnete kleine Zellballen, um welche die peripherischen, dem Stroma aufsitzenden Geschwulstzellen einen dichten Ring bilden. Die zentralen Zellen solcher Perlenbildungen erscheinen vakuolär gequollen, die am Rande sitzenden bisweilen deutlich abgeplattet. Hierdurch entstehen Bilder, welche mit der Schichtung von Plattenepithelien zu Epithelperlen Ähnlichkeit haben. Anzeichen von Verhornung bestehen nicht. Glykogen ist in den jungen Geschwulstzellen vorhanden, streckenweise recht reichlich, während es an anderen Stellen fehlt. Leider war die Fixierungsmethode der Erhaltung des Glykogens nicht günstig gewesen. Kolloidale Einschlüsse in Form typischer *Russell'scher* Körperchen, wie sie von *Manasse* beschrieben wurden, finden sich in den Geschwulstzellen nicht, wohl aber in den zerfallenden Zellen glasige Schollen und Fetttropfen. Die vakuoläre Degeneration ist oft so hochgradig, daß bei bedeutender Vergrößerung der Zelle nur ein netzförmiger Rest von Protoplasma übrig geblieben ist und die Lückensysteme zwischen diesen Netzen den Eindruck richtiger Lumina vortäuschen können. Der Querschnitt eines solchen Geschwulststranges kann dann wegen der Helligkeit der Zellenleiber in hohem Maße an ein Sammelröhrchen erinnern.

Die bisherige Beschreibung der Geschwulststränge bezieht sich auf solche Stellen, welche verhältnismäßig einfache Bilder zeigen. Andere Stellen der Niere sind demgegenüber viel schwieriger zu deuten und lassen sich nur durch den Vergleich mit den erstbeschriebenen Partien verstehen; die uns zuerst überwiesene Probeexzision war offenbar gerade einer solchen Stelle entnommen gewesen. Das Eigentümliche liegt darin, daß Geschwulstzellen, anstatt feste Stränge zu bilden, sich als einzelne Zellen ablösen und weit ins Stroma einschieben. Diese Zellen zeichnen sich häufig durch besonders große chromatinreiche Kerne aus, deren Gestalt, entsprechend der Einpressung der Zellen in das Bindegewebe, oft sehr unregelmäßig, namentlich länglich gestaltet ist. Auch finden sich nicht selten vielkernige derartige Zellen. Mitosen werden in solchen abgesprengten Zellen häufig gefunden. In letzterer Tatsache liegt der einzige Unterschied gegenüber den synzytialen Wanderzellen eines Chorionepithelioms. Im übrigen gleichen diese Wucherungen solchen Chorionwanderzellen oft ganz überraschend. Die Ähnlichkeit wird noch dadurch erhöht, daß diese Zellen sich kleineren und größeren Gefäßen, namentlich kapillarer Natur, vielfach dicht von außen anlegen, als ob sie das Endothel derselben substituieren würden, sowie es bei dem Wachstum des Trophoblasten der Fall ist. An Stellen, wo das Tumorgewebe ausschließlich vorhanden und reich an jungem Stroma ist, ergeben sich durch diese eigenartige Zellwucherung äußerst verwirrende Bilder. Offenbar gehen auch viele vorgedrungene Geschwulstzellen in dem Stroma wieder zugrunde, sodaß das letztere allein übrig bleibt. Die Anlagerung von Geschwulstzellen an Lumina ist es gewesen, welche in dem Präparat des erstuntersuchten Objektes, welches gerade vorwiegend jene Wanderzellformen enthielt, die Vermutung eines Endothelioms hervorgerufen hatte. Diese Vorstellung wurde durch die Existenz besonders reichlicher Kapillargefäße in manchen Geschwulstgebieten ganz besonders unterstützt.

Große Abschnitte der Niere erwiesen sich vollständig nekrotisch. Hierbei handelt es sich um nekrotisch gewordenes, mit Geschwulstmassen infiltriertes Gewebe; in diesem finden sich gleichfalls nekrotische, große, mit nekrotischen Thrombusresten angefüllte Gefäßstämme und narbige Obliteration der Gefäße. Nekrosen, welche normales Nierengewebe betreffen, finden sich nirgends, wie denn überhaupt die ganze Niere nirgends mehr normales Nierengewebe enthält. Die Glomeruli in manchen dicht von Geschwulstmasse infiltrierten Abschnitten zeigen erweiterte Kapillaren wie bei schweren chronischen Stauungen.

Wir erhielten weiterhin zur mikroskopischen Untersuchung kleine Stücke Leber, Lunge, eine bronchiale und eine retroperitoneale Lymphdrüse, sowie die rechte Niere. Die Resultate waren folgende:

1. *Leber*: Das Stück enthielt Leberpartien mit deutlicher Gallenstauung und Kompressionsatrophie vieler der Tumorzellen anliegender Azini. Sehr ausgedehnt erscheint überall die Krebswucherung, zum Teil in dicken Strängen, zum Teil in feinen, bisweilen einzelligen

Zügen. Die Geschwulststränge haben große Ähnlichkeit mit denen der Niere, sie würden aber auch etwa der Form eines primären Gallenblasenkarzinoms entsprechen können. Besonders charakteristisch ist die Ausfüllung des Pfortadersystems durch Krebsmassen. Die Lumina der kleinen Pfortaderäste sind vielfach vollkommen prall mit geschichteten platten Epithelien ausgefüllt. In großen Pfortaderästen finden sich derb-fibröse zellenarme Thrombusreste, in welche breite und schmale Krebsstränge verzweigt eingeschlossen sind. Außerhalb des Pfortadersystems sind besonders deutlich überall die Lymphbahnen mit dicken oder schmalen Krebsgängen ausgefüllt. Am schönsten tritt diese Injektion in den Lymphgefäßen, den Nervenscheiden hervor. Die Zellformen der Geschwulstzellen in den dickeren Strängen sind überall ziemlich gleich, länglich, polymorph, die Kerne sehr groß, ungemein chromatinreich und unregelmäßig gestaltet. Hier und da findet sich eine vakuoläre Degeneration derselben. Lumina im Typus von Drüsenkanälen werden nirgends gebildet. Dagegen findet sich vielfach konzentrische Schichtung der zentral im Strange gelegenen Zellen um vakuoläre degenerierte Zellen herum. An solchen Stellen findet sich körnige Zelldegeneration nach Art der Keratohyalinbildung. Die Schichtung erinnert nicht selten an Hornperlenbildung. Indessen fielen Epithelfibrillen- und Hornfärbung (Benekes Modifikation der Weigertschen Fibrinfärbung) negativ aus. Wo die Tumormassen besonders reichlich entwickelt sind, ist das Lebergewebe vollkommen geschwunden. Die Tumorzellen liegen dann in einem zellarmen, ziemlich derben Bindegewebsstroma. An der Peripherie solcher größerer Knoten dringen die Geschwulstzellen in schmalen Kanälen zwischen den Leberzellen vor. Bisweilen sind sie ganz isoliert und tragen dann wieder den Typus der Chorionwanderzellen, wie in dem Nierentumor. Die Kanäle, in denen sich die vordringenden Wucherungen finden, sind anscheinend meistens Blutkapillaren des Azinus. Bisweilen finden sich wenigstens einzelne Geschwulstzellen mit Sicherheit im Innern solcher Kapillaren. Vielfach ist es aber auch unmöglich, festzustellen, ob die Zellen innerhalb der Blutkapillaren oder an deren Saum in Lymphspalten sich vorschieben. Daß das letztere häufig vorkommt, geht offenbar daraus hervor, daß die Geschwulstzellen ungemein oft ein rundliches, wenn auch schmales Lumen in diesem Bezirke begrenzen, so daß es aussieht, als ob sie das Endothel der Kapillaren vollständig substituiert hätten. So treten auch hier wieder jene eigentümlichen endotheliomartigen Formationen hervor, welche schon in der Niere von Anfang an aufgefallen waren. Bisweilen finden sich, aber nur vereinzelt, mehrkernige besonders große Geschwulstzellen. Nekrosen der Geschwulstzellen sind selten. Mit den Gallengängen sowie den Arterien haben die Geschwulstelemente gar nichts zu tun.

2. Lungenmetastase: Auch hier wieder finden sich ausgedehnte Lymphgefäßfüllungen durch karzinomatöse, meistens dicke, plumpe Stränge. Die Breite der Geschwulststränge in den weiten, lockeren Lymphgefäßen hat in diesem Organ zu ganz besonderer Entfaltung jener zentralen vakuolären Zelldegeneration geführt. Die Vakuolen erscheinen ungewöhnlich groß, ebenso wie die Geschwulstzellen selbst in der Lunge weitaus größere Dimensionen als in der Niere angenommen haben. Durch diese Vakuolen wird häufig ein großes Lumen der Geschwulststränge vorgetäuscht (s. o. bei Niere). Die Schichtung um die Vakuolen tritt oft deutlich hervor, vereinzelt finden sich auch in den dicken konzentrisch geschichteten Zellmassen solide Körper, welche durchaus an Hornperlen erinnern. Die lebhaftere Wucherung der Geschwulstzellen hebt sich in den Saftbahnen des peribronchialen Bindegewebes noch viel stärker als in Leber und Niere durch die Entwicklung sehr großer vielkerniger spitzzulaufender Riesenzellen von der Form chorialer Ektodermzellen hervor. Die Synzytien dieser Art bilden oft lange und dicke Stränge. Die Geschwulstmassen finden sich in dem Bindegewebe der Bronchien, ferner im Innern thrombotisch verstopfter Arterien, deren gesamter Aufbau durch die starke Invasion von Tumorzellen in die Gefäßlymphbahn bisweilen fast unkenntlich wird. Offenbar sind bisweilen auch die Geschwulstmassen ganz frei, im Lumen der Arterien vorgewachsen, ohne daß gleichzeitig ein Thrombus vorgelegen hatte. Die Tumorzellen liegen dann der Intima in einer mehrschichtigen Lage unmittelbar an, während ein neugebildetes Geschwulststroma die innersten Partien des ganzen Stranges ausfüllt. Dieses Stroma steht hier und da mit der Intima durch schmale Gewebsbrücken in Verbindung. Zwischen den Lungenalveolen dringen die Geschwulstmassen in den Lymphbahnen vor. Sie füllen auch hier und da die Alveolen selbst an. Indessen tritt diese Wucherungsform gegenüber der Lymph-

gefäßinjektion zurück. Die die Alveolen ausfüllenden Krebsnester gleichen in höherem Maße denen der Niere an solchen Stellen, wo sie ohne Widerstand sich entwickeln konnten.

3. Ein zweites Stück zeigt die gewöhnlichen Bilder eines hämorrhagischen Lungeninfarktes mit zentraler Nekrose. Geschwulstelemente sind im übersandten Stück ebensowenig wie der schuldige Embolus nachzuweisen. In beiden Lungenstücken fehlt Tuberkulose.

4. *Bronchiale Drüse*: Die etwas kohlenhaltige Drüse erweist sich frei von Karzinom. Sie ist dagegen sehr dicht von floriden verkäsenden riesenzellenreichen Tuberkeln durchsetzt.

5. *Retroperitoneale Lymphdrüse*: Gleichfalls stark tuberkulös und vollkommen frei von Geschwulstmassen.

6. Die rechte Niere zeigt überall anscheinend normale Verhältnisse. Durch Leichenveränderung erscheinen nur die Tubuli contorti größtenteils ohne Kernfärbung. Vereinzelt finden sich kleine Gruppen sklerotischer Glomeruli.

Der erste Punkt, welcher bei dem vorstehend beschriebenen Fall unser Interesse herausforderte, ist die Diagnose und das histologische Verhalten des Tumors. Das erste kleine Probestückchen, welches offenbar hauptsächlich der Rinde entstammte, zeigte zufällig gerade besonders schwierig zu deutende Verhältnisse. Die Glomeruli waren relativ gut erhalten, die Harnkanälchen fehlten fast vollständig; zwischen jenen lag ein wucherndes Bindegewebe. Soweit war eine Ähnlichkeit mit einem etwa hydronephrotisch atrophierenden oder auch chronisch entzündeten (Syphilis?) Nierengewebe unverkennbar vorhanden. Überall im Bindegewebe zerstreut aber lagen jene eigentümlichen Geschwulstzellen, welche wir oben mit den synzytialen Wanderzellen des Chorionektoderms verglichen haben. Ihre Lage am Endothel der Kapillaren, welche bisweilen direkt zur Entwicklung kapillärer, ganz von Tumorzellen umgebener Räume unregelmäßiger Gestalt geführt zu haben schien, ihr Eindringen mit spitzen Ausläufern in das Bindegewebe, die unregelmäßigen Kernformen, endlich das Fehlen richtiger solider Zellstränge legten die Vermutung, daß eine *endotheliale* Geschwulst vorliegen könne, nahe. Eine definitive Entscheidung konnte einstweilen nicht getroffen werden; selbst die Tumordiagnose erschien uns nicht einmal vollkommen einwandfrei. Daß die Unsicherheit entschuldbar war, bestätigte uns zu unserer Befriedigung später das Urteil des Herrn Geh. Med.-Rat Schmorl, dem wir einen Schnitt vorlegten: auch er gelangte zu keiner festen Diagnose und hielt die Erklärung des histologischen Bildes als einer *Regenerationswucherung* für annehmbar. Von den diagnostischen Schwierigkeiten dieser Fälle, selbst wenn das Gesamtorgan zu Gebote steht, zeugen auch die Angaben mancher Autoren; so betont z. B. Manasse bei einem dem unsrigen ganz gleichen Fall (Fall 6) dieselben ausdrücklich¹⁾.

Leider erhielten wir von der bei der zweiten Operation exstirpierten Niere nur einige Stücke. Indessen genügte das Material, um nunmehr die Annahme entzündlicher Prozesse ausschließen und die Diagnose auf *Karzinom* mit Sicherheit stellen zu können.

Unverkennbar lag eine hochgradige Zerstörung des Nierenbeckens vor; die Innenfläche desselben glich makroskopisch etwa einer tuberkulösen Phthisis renalis. Als Grund dieser Ulzeration konnte nur zum Teil eine *infektiöse* Pyelitis herangezogen werden; offenbar war diese Infektion erst spät hinzugekommen,

¹⁾ Virch. Arch. 142, 1895

denn die Bakterien drangen selbst in den sicher schon längere Zeit nekrotisierten Abschnitten der Papillen nicht vor, sondern lagen nur ganz oberflächlich im Lumen des Nierenbeckens dem Geschwürsboden auf, und infektiöse Entzündungsherde im Nierengewebe der Rinde fehlten vollständig. Demnach lag wohl unzweifelhaft die Hauptursache der Ulzeration in der durch den Tumor bedingten Nekrose der Nierenbeckenschleimhaut und der angrenzenden Nierenteile. Diese Ulzeration aber genügte auch zur Erklärung der Rindenschrumpfungen (s. u.); nirgends konnte nach dem histologischen Verhalten der letzteren eine entzündliche Schrumpfnier oder einluetischer Schrumpfungsprozeß angenommen werden. Alle vorhandenen Veränderungen lagen im Bereich dessen, was durch einen malignen Tumor zuwege gebracht werden kann. Hiermit fiel auch die Möglichkeit, eine primäre Entzündung der Niere etwa als Ausgang der Geschwulstbildung, als Bindeglied zwischen dieser und dem ehemaligen Trauma hinzustellen.

Schwieriger als die Unterscheidung zwischen Entzündung und Tumor war die Differentialdiagnose zwischen Endotheliom und Karzinom. Die Ähnlichkeit der malignen Endotheliome mit Epitheliomen ist allbekannt. Wir wollen an dieser Stelle auf die Geschichte der so vielfach bekämpften¹⁾ Abgrenzung beider Gruppen voneinander nicht eingehen, sondern nur hervorheben, daß wir diese Trennung für berechtigt halten, und daß die histologische Ähnlichkeit beider Tumorformen, welche namentlich unter bestimmten Verhältnissen hervortritt, offenbar kein Gegengrund gegen dieselbe sein kann. In unserem Fall war dieselbe besonders frappant. Der Charakter einer Geschwulst erscheint um so ausgeprägter „epithelial“, je schärfer sich histologisch die Verbindungen der wuchernden Zellen in der Form der kohärenten Flächenüberzüge oder kohärenten Zellballen ausprägen; in dieser Anordnung, in den innigen Beziehungen der flächenhaft vereinigten Zellen zu einander, welche auch im Blastom bestehen bleiben können, liegt ja gerade das Charakteristikum der „Epithelien“. Demgegenüber haben die Endothelien der Lymph- und Blutgefäße zwar auch gewisse altruistische Tendenzen, welche sie bei blastomatösen Wucherungen zur Aneinanderdrängung, zur Schichtung veranlassen können; aber die Freiheit der Einzelzellen, die Möglichkeit ihres isolierten Vordringens in fremde Gewebe springt doch besonders in die Augen. Demgemäß bilden die Endotheliome an den Stellen ihres Vordringens mit Vorliebe die charakteristischen schmalen, mit abwechselnd gestellten Zellen ausgekleideten Spalten und zuletzt die einzeln vordringenden Zellen. Aber diese im allgemeinen, bei ausgeprägten Fällen, gültigen Differenzen können sich verwischen. Die Endothelien können zu dickeren Zellmassen, zu kubischen oder zylindrischen Zellformen herausgebildet werden; eigentümliche Schichtungen gleichen bisweilen einigermaßen den „Epithelperlen“. Die Epithelien dagegen erhalten eventuell die Eigenschaften epithelialer Wanderzellen, als deren Typus wir wohl die Wanderzellen des unzweifelhaft epithelialen Chorionektoderms ansehen dürfen; sie dringen isoliert in die Spalten des Bindegewebes vor, sie bilden den gegebenen Raumverhältnissen entsprechend vielleicht lange schmale Spindelformen, sie kleiden

¹⁾ Siehe z. B. Fick, Mischgeschwülste der Parotisgegend, Virch. Arch. 197, 1909.

die Spalten etwa in abwechselnder Reihenfolge wie Endothelzellen aus. Bleibt dann auch noch der Charakter der in größeren Massen zusammengelagerten, voll ausgebildeten Blastomzellen infolge des etwaigen Mangels typischer Leistungen wie Horn-, Fett-, Schleimbildung u. ä. unsicher, so ist die Schwierigkeit der Differentialdiagnose geradezu unüberwindlich.

In unserem Falle haben die Formbildungen in der Niere, mit ihren typischen Lymphbahninjektionen, vor allem aber auch die Metastasen in Leber und Lunge, welche durchaus epithelialen Habitus trugen, den Ausschlag gegeben. Echte Hornproduktion wurde freilich nicht gefunden, doch kamen Keratohyalinbildungen in den dicken Perlschichtungen vor. Für alle Fälle infiltrierender Nierengeschwülste aber, welche diagnostische Schwierigkeiten in der angegebenen Richtung machen, kann unser Fall, auf dessen histologische Beschreibung wir noch einmal verweisen, Fingerzeige geben. Offenbar ist gerade die besondere dichte Beschaffenheit des geschrumpften Nierengewebes und die besondere „indifferente“ Form des wuchernden Ureterknospenepithels in hervorragendem Maße geeignet, die täuschenden „endothelialen“ Bilder hervorzurufen. Erst nach langen eingehenden Untersuchungen und immer erneuten Vergleichen haben wir endlich die Differentialdiagnose entscheiden zu dürfen geglaubt. Wie es in anderen in der Literatur beschriebenen Fällen gelegen hat, das ist immer mißlich zu entscheiden, da die Beschreibungen, auch wenn sie noch so sorgfältig ausgeführt worden sind, doch immer nur unvollkommene Vorstellungen geben können, ebenso wie die Abbildungen ¹⁾. Wir vermuten, daß manche Fälle, z. B. M a n a s s e s ²⁾ Lymphendothelioma malignum (Fall 18), Karzinome gewesen sein können, ziehen es aber vor, der Umdeutung fremder Beobachtungen uns zu enthalten. Nur für die Zukunft möchten wir, sobald es sich um die hier besprochene Differentialdiagnose handelt, zu größter Vorsicht gegenüber der Feststellung eines Endothelioms raten. Wie verworren unsere Literatur gerade in Sachen der Nierentumoren ist, das ist ja jedem, der sie einigermaßen kennt und zu sichten versucht, ohne weiteres klar.

Nachdem die Diagnose für uns gesichert war, ließen sich noch folgende Besonderheiten des Falles erörtern. Die einfachsten, in der Nähe des Nierenbeckens gelegenen Formen des Karzinoms entsprachen dem Typus des embryonalen, noch undifferenzierten Epithels der Ureterenknospe und ihrer Sprossen. Spezifisch-funktionelle Zellformen nach Art des Nierenbeckenepithels oder der Harnkanälchen waren nicht ausgeprägt, vielmehr nur solide Sprossen aus geschichteten, annähernd kubischen oder bisweilen auch abgeplatteten Zellen, welche nur durch geringfügige zentrale Nekrose hier und da zu einer Art Lumenbildung vorgeschritten waren.

¹⁾ Vor Jahren schon hat der eine von uns auf die dringende Notwendigkeit einer Zentralsammelstelle für mikroskopische Präparate von wichtigen, in der Literatur bekannt gegebenen Fällen hingewiesen. Im Schoße einer von der Anatomischen Gesellschaft zusammengesetzten Kommission ist dieser Gedanke leider selig entschlafen. Wann endlich wird die Überzeugung von dieser N o t w e n d i g k e i t, Originalpräparate untersuchen zu können, sich auch in Pathologenkreisen durchringen und zu einmütiger Forderung einer solchen Zentralstelle führen?

²⁾ Virch. Arch. 142, 1895.

Die Zellform gestattet in unserem Falle demnach u. E. nicht, einen sicheren Schluß auf die Entwicklung des Karzinoms aus dem Epithel entweder von Harnkanälchen (Sammelröhrchen) oder vom Nierenbecken zu ziehen. Beides erscheint möglich, unwahrscheinlich nur die Ableitung der Wucherung von dem Epithel der Tubuli contorti.

Auch aus der Anordnung der Stränge im Gebiete der Harnkanälchen war eine Entscheidung über die Frage, ob sie von den Harnkanälchen oder vom Nierenbecken stammten, nicht zu gewinnen. Ein unmittelbarer Übergang von normalem Harnkanälchenepithel in Karzinomzellen wurde nicht gefunden. Allerdings war bei manchen der Geschwulststränge die Möglichkeit nicht zurückzuweisen, daß sie sich im Lumen einer Membrana propria, also an Stelle von Harnkanälchenepithel entwickelt hätten. Indessen stand doch die Ausbreitung des Karzinoms auf dem Lymphwege unverkennbar im Vordergrund. Mit voller Sicherheit war die Natur der Krebsstränge als Lymphgefäßfüllung im adventitiellen Gewebe der Arterien, im Bindegewebe der Bowman'schen Kapseln, hier und da im Innern von älteren Gefäßthromben und vor allem im Nierenkapselbindegewebe zu erweisen. Daß mindestens der weitaus überwiegende Teil der im Nierengewebe selbst verbreiteten Stränge gleichfalls Lymphgefäßfüllungen darstellte, kann als ebenso sicher angenommen werden; fanden sich doch überall die direkten Kommunikationen mit den zuerst genannten unzweifelhaften Lymphsträngen. Die Auffassung, daß karzinomatös degenerierte Harnkanälchen vorliegen, mußte daher als unerweislich angesehen werden; wenn auch offenbar wohl die Möglichkeit besteht, daß hier und da einmal die Karzinomzellen direkt in das Innere der Membrana propria eindringen und die Harnkanälchen substituieren könnten. Der Einbruch in obsolet gewordene Glomeruli wurde wenigstens mehrfach gesehen. Daß jedenfalls solchem Eindringen in die Harnkanälchen große Schwierigkeiten gegenüberstehen, welche wohl in der außerordentlichen Dichtigkeit der Membrana propria gelegen sind, davon konnten wir uns jüngst bei Studien über die aseptische Einheilung von Nierenstückchen in der Bauchhöhle überzeugen: eindringende Leukozyten füllen hierbei die interkanalikulären Gewebespalten in überraschendem Maße, unter stärkster Erweiterung derselben, an, ohne daß auch nur eine einzige Zelle in das Kanallumen gelangt. In beiden Beziehungen glichen diese Bilder in hohem Grade den hier beschriebenen Nierenkrebsbildern.

Fehlen somit Beweise für die primäre karzinomatöse Erkrankung der Harnkanälchen, so spricht andererseits manches für die Annahme, daß die primäre Krebsentwicklung vom Gebiete des Nierenbeckens aus gegen die Niere hin erfolgte. Am Nierenbecken war das Lymphgefäßsystem des Bindegewebes leicht zu gewinnen und das weitere retrograde Vordringen der Krebsmassen in die Niere selbst sowie in das lockere Nierenkapselgewebe selbstverständlich. Durch die sich anschließende karzinomatöse Ulzeration des Nierenbeckens hätte sich dann allmählich das Bild in dem Sinne verändert, daß die primär erkrankte Stelle unkenntlich wurde, während die vorschreitende Niereninfiltration immer stärker den Eindruck eines primären „Nieren“karzinoms hervorrief. In dem Stadium, in welchem wir

die erkrankte Niere erhielten, war allerdings leider die so auffällige Lokalisation der Krebszüge, welche seinerzeit den Fall Perewerseffs¹⁾ in so charakteristischer Weise auszeichnete, daß v. Recklinghausen²⁾ ihn als einen Typus der retrograden Lymphgefäßverbreitung erkannte, nicht mehr vorhanden; die Richtung des Vorschreitens der Lymphgefäßfüllung konnte aber doch noch mit einiger Sicherheit aus der Tatsache erkannt werden, daß die peripherischen Rindenpartien der Niere offenbar die jüngsten Karzinomwucherungen einschlossen. Die Tatsache, daß das perinephritische Bindegewebe nicht nur am Hilus, sondern auch in weiterem Umfang schon frühzeitig karzinomatös befallen war — schon bei der ersten Operation erwies sich die Niere fest mit der Umgebung verwachsen — spricht nicht gegen die Annahme der Krebsentwicklung vom Hilus aus, denn naturgemäß konnten die Karzinominfiltrate im lockeren Gewebe leichter als in der dichten Nierensubstanz bis zu der Nierenkante vordringen. Weiterhin spricht für die Annahme einer primären Nierenbeckenzerstörung unverkennbar der Zustand der Rinde selbst, insofern sie jene Form der allgemeinen Atrophie der Tubuli contorti aufwies, wie wir sie bei akutem oder chronischem Verschuß des Nierenbeckens, des Ureters oder der Papillen kennen.

Diese narbenartige Rindenschrumpfung zeigt histologisch das Bild wohl-erhaltener Glomeruli, zwischen denen ein je nach dem Alter des Prozesses mehr oder weniger zellenreiches Bindegewebe mit den atrophischen Resten der Tubuli contorti und den bisweilen regenerativ wuchernden Tubuli recti liegt. Durch Sektionserfahrungen sowie durch die experimentellen Untersuchungen vieler Forscher — wir nennen z. B. die Ergebnisse der Ureterunterbindungen Rautenbergs³⁾, oder der Verschorfung der Markpapille der Kaninchenniere durch Abglühen in den unter Ribberts Leitung von Tollens⁴⁾ ausgeführten Versuchen — ist dies Strukturbild als ganz regelmäßige Folge eines akuten Ausführungsgangverschlusses ganz sichergestellt. Gerade dies Bild aber charakterisiert auch in unserem Fall, wie in so vielen anderen Fällen „infiltrierenden Nierenkrebses“, die Nierenrinde. Es konnte gar kein Zweifel sein, daß diese Rindenveränderung die Folge eines Nierenbeckenverschlusses war, welcher sehr frühzeitig bereits das ganze Becken ergriffen hatte; denn alle Teile der Nierenrinde zeigten die gleichen Verhältnisse. Und ebenso war es unverkennbar, daß die Rindenschrumpfung schon in ausgedehntem Umfang vorhanden war, als die Karzinomzapfen allmählich, gehemmt durch das derbe Nierenstroma, die Rinde endlich erreichten und durchwucherten. Somit stimmt auch dieser überall hervortretende tatsächliche Befund mit unserer Annahme, daß die Nierenkarzinomatose vom Nierenbeckenteil aus gegen die Niere vorge-wachsen war.

¹⁾ Virch. Arch. 59, 1874.

²⁾ Virch. Arch. 100, 1885.

³⁾ Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Mediz. u. Chir. XVI. 3, 1906.

⁴⁾ Virch. Arch. 177, 1904.

Auf die soeben hervorgehobene Tatsache der frühzeitigen allgemeinen Nierenschrumpfung auf Grund einer totalen Abflußhemmung müssen wir bezüglich der Frage nach dem Ursprung des Karzinoms besonderes Gewicht legen. Es ist aus unserer ganzen Darstellung klar, daß unser Fall in die Gruppe der sogenannten infiltrierenden Nierenkarzinome gehört. Seit langer Zeit werden die Nierenkrebs in zwei anscheinend völlig heterogene Gruppen getrennt: die knolligen weichen bisweilen scharf lokalisierten Rindenkarzinome vom adenomatös-papillären Typus, und die diffusen harten weißen Karzinome vom Ausführungsgangtypus, bei denen die Niere wenig, bisweilen gar nicht vergrößert, aber von narbig geschrumpfter Oberfläche ist. Diese Trennung hat schon Orth in seinem Lehrbuch ausgesprochen¹⁾, sie ist weiterhin von Manasse²⁾ sowie namentlich Graupner³⁾ durchgeführt worden. Die Auffassung des letztgenannten Autors erscheint uns auch für unseren Fall so bedeutungsvoll, daß wir seine Schlußsätze hier wörtlich wiedergeben.

„1. Das durch gleichmäßige Vergrößerung der ganzen Niere unter Erhaltung der Form derselben gekennzeichnete infiltrierende Karzinom entwickelt sich von der Gegend des Nierenbeckens her, indem es von hier aus hauptsächlich im Lumen der Harnkanälchen, gelegentlich auch im interstitiellen Gewebe, nach der Nierenoberfläche zu sich ausbreitet; unter dieser findet sich eine Schicht verödenen Nierenparenchyms. Der Charakter der Zellen der Neubildung weicht von dem der Nierenepithelien total ab, ähnelt dagegen dem des Nierenbeckenepithels. Indem die Zellen von Anfang an solide Stränge, nie tubuläre Hohlräume bilden, erinnert die Neubildung auch in dieser Beziehung an ein Plattenepithelkarzinom. Obgleich die Neubildung sich vorzugsweise in den Harnkanälchen entwickelt, ist doch eine Beteiligung des Harnkanälchenepithels an der Produktion der Geschwulstzellen in keinem Fall mit Sicherheit konstatiert. Ebenso wenig läßt sich allerdings ein anderer Ursprung sicher erweisen. Gemäß dem Ausgang von der Umgebung des Nierenbeckens wächst stets Geschwulstmasse im Nierenbecken, in welches, wenn die Geschwulst ulzeriert, profuse Blutungen erfolgen.

2. Dagegen entwickelt sich das knotige Nierenkarzinom, gekennzeichnet dadurch, daß einzelne, vom Nierenparenchym scharf abgegrenzte Knollen in der im übrigen unveränderten Niere sitzen, in letzter Instanz aus den Harnkanälchen der Niere, zum Teil in der Art, daß aus dieser zunächst ein typisches Adenom hervorgeht, welches später krebsig entartet. Die Adenome selbst bilden sich aus nicht abgekapselten Keimen, die aus Hohlräumen mit Epithel vom Charakter des fötalen Harnkanälchenepithels bestehen. Ob diese Keime überschüssige Reste der fötalen Harnkanälchenanlage darstellen, oder durch Rückfall fertig gebildeter Harnkanälchen in den fötalen Typus entstehen, ist nicht zu entscheiden. Sie entwickeln sich am häufigsten in der Rinde; nur wenn sie sehr groß werden, erreichen sie das Nierenbecken“.

Dieser Darstellung ist u. E. wenig hinzuzufügen. Wir stellen vor allem die Beschaffenheit des ganzen Nierenparenchyms als wesentlich für die Beurteilung in den Vordergrund. Ergibt sich für das Vorhandensein des mehrbesprochenen allgemeinen Schwundes der Tubuli contorti kein anderer Grund als das Karzinom selbst — und so scheint es doch in den meisten der in der Literatur beschriebenen Fälle zu liegen — so ist die primäre Entwicklung des Karzinoms in der Nierenbeckengegend mit der Folge einer schweren Harnverhaltung und dementsprechen-

¹⁾ Lehrb. d. spez. path. Anat. II. 1. 1893.

²⁾ Virch. Arch. 142, 1895.

³⁾ Zieglers Beitr. 24, 1898.

der Funktionsatrophie der Tubuli contorti so gut wie erwiesen. Je umfangreicher der Rindenschwund, um so bedeutender ist vielleicht auch die primäre Zerstörung des Nierenbeckens bzw. der Papillen gewesen, wenn auch die Harnretention nicht nur von dieser Zerstörung abzuhängen braucht, sondern auch durch eine totale Verlegung des Lumens durch abgestoßene Elemente, Blutkoagula, Konkremente veranlaßt werden konnte. Demnach würde nur noch die Frage nach der ersten Bildungsstätte des Karzinoms in Frage stehen. Nierenbeckenepithel, Epithel der Tubuli recti und versprengte Keime, diese drei Möglichkeiten stehen zur Auswahl.

Die vorsichtige Fassung Graupners ist gewiß sehr berechtigt. Bezüglich der Nierenkanälchen können wir uns noch ablehnender wie er verhalten. Wir gewannen in unserem Fall nirgends den Eindruck einer Entwicklung der Karzinomzellen im Harnkanälchenlumen, oder gar aus Harnkanälchenepithelien, wohl aber die Überzeugung, daß die fraglichen Bilder ungemein leicht in diesem Sinne irrtümlich gedeutet werden könnten¹⁾. Entstände tatsächlich das Karzinom von einem bestimmten Harnkanälchen aus, so müßte wohl auch bei der prompten Reaktion der Nierenrinde auf Papillenzerstörung, der Unterschied der verschiedenen Rindenabschnitte den Renkulis entsprechend einmal schärfer in den Vordergrund getreten sein. Die Entwicklung der infiltrierenden Karzinome aus den Tubuli uriniferi erscheint uns deshalb als nicht erwiesen und als unwahrscheinlich.

Die Entwicklung aus einem versprengten Keim ist diskussionsfähig. Keimversprengungen, oder wie man vielleicht besser sagt, Herde minderwertigen²⁾, zu Tumorentartung disponierten Epithels könnten sowohl im Bereich der Nierenbeckenschleimhaut als der Papillen vorkommen; bei systematischem Nachsuchen in normalen Kaninchennieren hat Lubarsch tatsächlich einmal eine Plattenepithelinsel im Mark gefunden³⁾, in menschlichen hypoplastischen Nieren sah Ruckert⁴⁾ Plattenepithelzystchen, und die angeborenen Mischtumoren der Niere gelten allgemein und wohl mit Recht als die Proliferationsprodukte verlagelter Keime. Gerade mit Rücksicht auf die traumatische Ursache in unserem

¹⁾ In dieser Beziehung erscheint uns z. B. der schon oben erwähnte Fall Perewerseffs besonders bezeichnend. Dieser Autor hatte, unter v. Recklinghausens Kontrolle, die Entwicklung des Nierenkarzinoms in einem dem unserigen durchaus ähnlichen Fall aus den Harnkanälchenepithelien sicher beobachtet zu haben geglaubt. Eine spätere Revision des Falles durch v. Recklinghausen ergab aber, daß die fraglichen Kanäle krebbsgefüllte Lymphgefäße waren. Wir würden heute der v. Recklinghausenschen Ansicht, daß ein primärer Krebs der Retroperitoneallymphdrüsen vorlag, auch nicht mehr zustimmen, sondern im Sinne der obigen Ausführungen die Karzinomenentwicklung jenes Falles von einem indifferenten Epithel, vielleicht des mitergriffenen, verdickten zottig-rauen Nierenbeckens, ableiten.

²⁾ Vgl. Beneke, Die Entstehung der kongenitalen Atresie d. gr. Gallengänge usw. Marburg, Elwert, 1907.

³⁾ Ztbl. f. path. Anat. XVI, 1905, S. 344.

⁴⁾ Orths Festschrift. Vgl. auch Aschoff, Disk.-Bemerkung. Verh. d. Path. Ges. VI. (1903), S. 70.

Falle könnte die Keimversprengung besonders herangezogen werden; hat doch L u b a r s c h a. a. O. gerade versucht, die Entwicklung eines Adenosarkoms der Kaninchenniere in unmittelbare Verbindung mit einer dieser Niere vier Monate früher zugefügten Operationsverletzung in Verbindung zu bringen; bei der Operation war die Niere gesund gewesen, bei der Sektion durchsetzte die Geschwulst sie fast zu drei Vierteln. So könnte auch in unserem Fall an die Aktivierung eines bis dahin indolenten Keimes durch das Trauma gedacht werden; und der Plattenepithelcharakter der Wucherung, der in unserem wie in früheren Fällen (siehe G r a u p n e r) in einem gewissen Gegensatz zu dem Nierenbeckenepithel stand, dagegen mit den eben genannten Befunden noch nicht blastomatöser Herde übereinstimmt, würde besonders gut zu dieser Vorstellung passen.

Andererseits ist auch hierbei wieder auf die primäre d i f f u s e Erkrankung (Atrophie) der Niere zu verweisen, welche der Entwicklung von einem scharf lokalisierten Herd aus weniger entsprechen würde, vielmehr mindestens die frühzeitige Ausbreitung über das ganze Nierenbecken voraussetzt. Und die Tatsache, daß die Tumorzellen Plattenepithelcharakter tragen, ist auch kein sicherer Beweis für die Notwendigkeit einer Plattenepithelversprengung. Plattenepithel finden wir ja gelegentlich in mehr oder weniger breiter Ausdehnung in die Konfiguration des Nierenbeckens ohne jede Andeutung von „Versprengung“ eingefügt (die sogen. „Cholesteatome“ des Nierenbeckens). Und andererseits beobachten wir doch oft genug bei karzinomatöser Degeneration eines Epithels mehr oder weniger deutliche Abweichungen von dem funktionellen Bau des Muttereithels, Abweichungen, welche u. E. der Ausdruck einer blastomatösen Minderwertigkeit der betr. Zellart sind, nicht aber unbedingt die Zurückführung des Tumors auf eine bestimmte Urzelle gerade des fraglichen neu entstandenen Typus verlangen. Wenn ein Gallenblasenkarzinom Plattenepithelcharakter aufweist, so halten wir die Schlußfolgerung, daß dasselbe von versprengten Plattenepithelien, oder auch nur von metaplastisch durch chronische Reize aus ursprünglichen Zylinderepithelien entstandenen, abstamme, auch noch nicht für zwingend, sondern glauben, daß die Karzinom-erkrankung das höher differenzierte Zylinderepithel allmählich zu der minderwertigeren Plattenepithelformation herunterdrückte. Demnach bleibt u. E. als das Wahrscheinlichste die Annahme übrig, daß das Nierenbeckenepithel selbst, an irgendeiner Stelle primär erkrankend, die Urquelle für das infiltrierende Nierenkarzinom abgibt, wobei der Typus des wuchernden Epithels mehr und mehr indifferent, dem des embryonalen Ureterknospeneithels ähnlich ausfallen würde. In voller Analogie mit den Gallenblasenkrebsen, welche auch von einem v i e l l e i c h t r e l a t i v g a n z z u r ü c k t r e t e n d e n Primärherd der Schleimhaut aus allmählich das Lymphgefäßsystem der anstoßenden Leberabschnitte erobern und gewaltige Krebsknoten in der Leber selbst bilden, kann offenbar auch in den Fällen des infiltrierenden Nierenkrebses die Nierenbeckenschleimhaut der Ausgangspunkt sein. Hierbei würde angenommen werden dürfen, daß frühzeitig das lockerere Lymphgefäßsystem namentlich im Gebiet der B e r t i n i s c h e n K o l u m n e n ergriffen und von hier aus die Papillen gewissermaßen umschnürt wurden,

woraus die allgemeine Nierenrindenatrophie resultierte. Der eigentliche Herd im Nierenbecken selbst könnte, nachdem das Lymphgefäßsystem einmal ergriffen ist, relativ klein bleiben, ja vielleicht sich, bei unzureichender Inspektion, der Beachtung ganz entziehen. Für beide Fälle, den Gallenblasen- wie den Nierenbeckenkrebs, würde das Eigenartige in der raschen und umfangreichen Ausbildung der Krebswucherung in den Lymphbahnen der anstoßenden Parenchyme mit ihren relativ günstigen Ernährungsbedingungen liegen.

Bestätigt sich unsere Annahme, daß die sogen. infiltrierenden Nierenkrebse mindestens der Mehrzahl nach Nierenbeckenkrebs vom Typus der Plattenepithelkrebse sind, so würde sich damit ein gewisser Umschwung für die Lehre von den Nierenbeckentumoren ergeben, welche heute, namentlich infolge der Arbeiten Albarrans, allgemein als sehr selten gelten und als deren Typus ganz vorwiegend das Papillom angesehen wird. Die Lehre von der relativen Seltenheit derselben gegenüber den primären Parenchymtumoren der Niere widerspricht der allgemeinen Erfahrung, daß Karzinome der Ausführungsgänge häufiger sind als die Karzinome der ausdifferenzierten Parenchyme. Durch unsere Annahme würde dieser Widerspruch aufgehoben werden; auch für die Niere würde die Zahl der Karzinome des Ausführungsgangtypus die des Parenchymtypus überwiegen, gerade so wieder wie bei der Leber bzw. Gallenblase. Die Tumoren des Nierenbeckens würden, genau so wie wir es von dem identischen Blasenepithel wissen, in zweierlei Formen auftreten, dem papillären oder dem infiltrierenden (Plattenepithel-)Typus, von denen der letztere durch sein Übergreifen auf das Nierenparenchym infolge retrograder Eroberung der Lymphbahnen eben die bisher als „infiltrierender Nierenkrebs“ beschriebenen Fälle darstellen würde.

Wir kehren noch einmal zu der Frage: Nierenbeckenepithel oder versprengter Keim? zurück — sie kann u. E. nach dem bisher vorliegenden Material nicht entschieden werden, ganz abgesehen davon, daß es wohl unzulässig erscheint, für alle annähernd ähnlichen Fälle eine einheitliche Entwicklungsart ohne weiteres annehmen zu wollen. Die Entscheidung könnte nur bei Zufälligkeitbefunden aller jüngster Karzinomherde im Nierenbecken bzw. -markgebiet getroffen werden, nicht mehr bei den ausgebildeten Fällen, wie sie bisher ausschließlich in der Literatur bekannt gegeben sind. Im ganzen würden wir mehr zu der Annahme einer Erkrankung des vorher normal angeordneten Nierenbeckenepithels neigen und in diesem Sinne nochmals an die Analogie mit der unter dem Namen des Nierenbeckencholesteatoms bekannten Epithelanomalie erinnern. Aber es erscheint uns richtig, als prinzipiell gegensätzlich nicht die Karzinome des Nierenbeckens einerseits, der Niere andererseits, sondern die des Ausführungsgangepithels einerseits und des Drüsenepithels andererseits hinstellen. Zu den Ausführungsgangkarzinomen würden dann die Karzinome der Blase, des Ureters, des Nierenbeckens und der Tubuli uriniferi, kurz die Produkte der Ureterenknospe gehören; die Drüsenkarzinome würden den Tubuli contorti entsprechen.

Hiermit würde der neuen, begründeten Lehre der Embryologen ¹⁾, daß die Niere sich aus zwei Kanälchensystemen von prinzipiell ganz ungleicher Natur, dem System der Ureterenknospe und dem der von Zölomepithel herstammenden Tubuli contorti entwickelt, Genüge geleistet; die Frage, ob bei dem Zusammenreffen der beiden Systeme, im Anschluß an den Verschmelzungsvorgang bzw. infolge von Störungen derselben, etwa besonders häufig Keimverirrungen vorkommen, welche gelegentlich zu Karzinombildung Veranlassung geben, würde erst in zweiter Linie stehen. Das Graupnersche Schema würde also dahin präzisiert werden, daß das knollige Adenokarzinom dem Typus der Tubuli contorti, das infiltrierende Karzinom dem Typus der Ureterenknospe entspreche. In diesem Sinne hat der eine von uns bereits früher das papilläre Adenokystom als den eigentlichen reinen Repräsentanten der Nierenkarzinome in den Vordergrund gestellt ²⁾; der von Manasse (a. a. O.) dieser Darstellung gemachte Vorwurf der Einseitigkeit dürfte demgemäß zurückgewiesen werden.

Wir haben noch die Frage nach der Beziehung des Trauma zu der Entwicklung des Karzinoms zu besprechen. Fälle von Nierenkarzinom in mehr oder weniger unmittelbarem zeitlichen Anschluß der Symptome an ein Trauma sind nicht so selten beschrieben worden. Leider sind die meisten Angaben bezüglich der histologischen Natur dieser Fälle unsicher; meist handelt es sich um die „Karzinome“ bei Kindern (die wohl meistens als angeborene Adenosarkome zu deuten sind), in einigen Fällen aber lagen offenbar die Verhältnisse bezüglich des Lebensalters, des Traumas und der Form der Wucherung genau wie in unserem Falle ³⁾, so daß für diese Gruppe auch gemeinsame Gesichtspunkte aufgestellt werden können.

Eine ursächliche Beziehung eines Traumas zum Nierenkrebs kann gewiß nicht generell für unmöglich erklärt werden.

So gut für andere Tumoren, z. B. die Gliome, das Trauma eine auslösende Rolle spielen kann, so gut kann eine solche Beziehung wohl auch einmal für die Niere gelten. Sehr merkwürdig und schwerwiegend ist in dieser Beziehung offenbar Lubarschs bereits erwähnte Beobachtung; in eine anscheinend gesunde Kaninchenniere hatte er ein Stückchen Speicheldrüse implantiert, nach vier Monaten war letzteres in der Narbe verschwunden, dagegen wies die Niere nunmehr ein sehr großes Adenosarkom auf, welches nach Lubarschs Vermutung wohl einem schon vor der Operation vorhandenen versprengten Keim seine Entwicklung verdankte, deren maligne Degeneration durch die wohl in seiner unmittelbaren Nähe zufällig gesetzte Nierenwunde angeregt worden war. Ein ähnlicher Befund,

¹⁾ Vergl. Jägers, Arbeiten a. d. Pathol. Inst. Helsingfors II 1. 1908.

²⁾ Beneke in Zülers Klin. Handbuch der Harn- u. Sexualorgane I. 1894.

³⁾ So z. B. in dem interessanten Fall Müllners (Ein Fall von primärem Nierenkarzinom, I.-D. München 1882), bei welchem auch uns die Beziehung des rechtsseitigen Nierenkarzinoms zu dem erlittenen Pferdehufschlag gegen die Nierengegend trotz der langen zeitlichen Entfernung zwischen Trauma und schwerer Erkrankung — 13 Jahre! — sehr wohl annehmbar zu sein scheint.

d. h. die Möglichkeit einer Inspektion einer normalen Niere, deren karzinomatöse Degeneration dann später beobachtet wurde, ist beim Menschen bisher noch nicht erhoben und vielleicht auch kaum zu erwarten. In unserem Fall war sicher die Niere schon bei der ersten Operation karzinomatös, irgendeine Veränderung des Prozesses durch die Operation ließ sich nicht erweisen.

Auf welchem Wege das Trauma die karzinomatöse Neubildung veranlassen kann, ist ein schwieriges, von den Autoren bisher nicht scharf herausgehobenes Problem. In unserem Falle würde es vielleicht nahe liegen, eine Nierenbeckenblutung als den ersten, unmittelbaren Effekt des Stoßes anzunehmen, — tatsächlich hatte der Patient ja auch sofort nach dem Stoß Blutharnen bekommen —; daran hätte sich etwa ein Totalverschluß des Ureters, etwa durch ein Koagulum, und hieran wieder eine Totalatrophie der Niere wie bei einer Ureterenunterbindung anschließen können. Nach einiger Zeit wäre dann etwa wieder der Ureter wegsam geworden und die Regeneration der atrophischen Niere eingetreten, aus dieser aber das Karzinom in direkter Linie entstanden. Dieser Weg würde den Verhältnissen entsprechen, welche R a u t e n b e r g s interessante Versuche erzielt haben; der eine von uns hatte seinerzeit Gelegenheit, diese Versuche zu verfolgen und die mikroskopischen Ergebnisse zu kontrollieren. R a u t e n b e r g (a. a. O.) unterband den einen Ureter einer Kaninchenniere, wodurch Schrumpfungsatrophie eintrat. Einige Zeit später wurde der Ureter dann offen in die Blase eingenäht, die Sekretion begann wieder; dann wurde in manchen Fällen zuletzt noch die andere, gesunde Niere exstirpiert, sodaß das Tier auf die kranke allein angewiesen war. Unter diesen Umständen beobachtete R a u t e n b e r g neben den Schrumpfungsatrophien ganz bedeutende Regenerationswucherungen der Harnkanälchen, deren Beschreibung den Befunden an unserer Karzinomniere oft auffällig entspricht: da finden sich stark dilatierte, rosenkranzförmig gestaltete, mit Zellen ganz verstopfte Harnkanälchen, neben anderen, welche als schmale, von dunkelkernigen spindelförmigen Zellen ausgekleidete Spalten erschienen; die regenerierenden Zellen selbst erschienen h ä u f i g m e h r k e r n i g, ja unter dem Bilde richtiger, zwanzig und mehr Kerne einschließender Riesenzellen. Allerdings verfielen diese übermäßigen Regenerate in Rautenbergs Fällen nachträglich der Atrophie; aber die Vermutung, daß auch einmal adenom- oder karzinomähnliche Blastome daraus sich entwickeln könnten, würde nicht unwahrscheinlich sein.

Aber natürlich könnte in gleicher Weise auch eine direkte Nierenquetschung zu narbigen Regenerationen geführt, oder eine Zerreißung des Nierenbeckens eine primäre Wucherung in diesem veranlaßt haben. Die histologische Ähnlichkeit der R a u t e n b e r g schen Niere mit unseren infiltrierenden Krebsen würde jedenfalls, welcher Art auch die ursprüngliche Verletzung war, nicht den definitiven Ausschlag für die oben erörterte Frage, ob ein Karzinom der Tubuli uriniferi oder des Nierenbeckens vorliegt, geben können; nach unserer Auffassung kann eben (s. o.) von beiden Gewebeabschnitten her, ihrer genetischen Identität wegen, die gleiche Wucherungsform zur Entwicklung kommen.

Die ausgedehnten Nekrosen unseres Falles, namentlich auch die organi-

sierten Arterienthrombosen mit dem Totalverschluß des Lumens, als den durch das Trauma veranlaßten Anfang der Erkrankung aufzufassen und sie somit mit der Entwicklung des Karzinoms in Beziehung zu bringen, wagen wir nicht recht. Beobachtungen von karzinomatöser Degeneration einer Infarktnarbe sind uns nicht bekannt; die Adenomwucherungen in Schrumpfnieren beziehen sich wohl auch auf andere Ursachen. Diese Nekrosen gehören auch offenbar, wie eine Durchsicht der beschriebenen Fälle von infiltrierendem Karzinom mit oder ohne traumatischen Ursprung (Manasse, Perewerseff, Graupner, Müllner, Hildebrand u. a.) lehrt, zu den charakteristischen Eigentümlichkeiten dieser Geschwülste und sind daher wohl generell aus den lokalen Wachstumsbedingungen (Kompression der Gefäße infolge des gesteigerten Drucks innerhalb der derben Markteile?) zu erklären.

Ob das Trauma in unserem Falle eine Nierenbeckenentzündung veranlaßt und etwa auf diesem Wege eine Karzinomdegeneration veranlaßt hatte, ähnlich wie in O. Israels Fall sich ein „medulläres“ Karzinom des Nierenbeckens im Anschluß an eine Pyonephrose entwickelt und in die anstoßende Nierensubstanz fortgesetzt hatte, können wir mangels entsprechend klinischer Angaben nicht entscheiden. Und so müssen wir uns mit der ganz allgemeinen Bemerkung begnügen, daß es wahrscheinlich eine irgendwie und irgendwo durch das Trauma direkt oder indirekt hervorgerufene Regenerationswucherung der Epithelien des Ureterknospentypus ist, der die Entwicklung der infiltrierenden Nierenkrebs nach Trauma folgt. Nochmals sei in dieser Beziehung auf die makroskopischen und mikroskopischen Ähnlichkeiten der zu dieser Gruppe gehörigen Fälle einerseits, der Regenerationsnieren Rautenbergs andererseits hingewiesen; die Knorpelhärte, die weiße Farbe, die relativ geringe allgemeine Größenzunahme der Krebse tritt schon in den Beschreibungen Walshes, v. Walters, Bayers, Müllners u. a. hervor; die histologischen Analogien zur Regeneration, namentlich die merkwürdigen vielkernigen Riesenepithelzellen und ihre isolierte „vorpostenartige“ (Graupner) Lagerung sind, ähnlich wie in unserem Fall, von mehreren Autoren, so von Lotzbeck¹⁾, der sechskernige Epithelzellen fand, Manasse (V, VI), Hildebrand, Graupner gesehen worden. Für etwaige diagnostische Untersuchungen würden Zellformen im Hinblick auf Rautenbergs Befunde nach wie vor als zweideutig zu gelten haben.

Die überraschende Tatsache, daß in unserem Fall die Retroperitoneallymphdrüsen tuberkulös, nicht karzinomatös waren, kann hier nur registriert werden. Eine Beziehung dieser Lymphdrüsenerkrankung zu dem Nierenkarzinom kann wohl ausgeschlossen werden, da in der Niere von Tuberkulose nichts zu erkennen war.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XI.

Fig. 1. Wucherung der an Chorionepitheliom erinnernden Karzinomzellen längs der Blutkapillaren. Jeder der 3 mit a bezeichneten Stränge liegt einer Kapillare an.

Fig. 2. Rand des Nierenbeckenulkus. Weichere Karzinomkörper in nachgiebigem Granulationsgewebe (a). Nach unten zu werden die Stränge im festen Papillenstroma fast unkenntlich (b).

¹⁾ Ärztl. Intelligenzbl. 1860. Dieser Fall zeigt sehr viele sonstige Ähnlichkeit mit dem unserigen.

