

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Krankenhauses der Stadt Wien
(Vorstand: Weiland Prof. Dr. J. Erdheim).)

Zur Frage des Prostatakrebses.

Von

Dr. E. P. Gaynor, San Franzisko.

Mit 16 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. November 1937.)

Einleitung.

Die folgenden Untersuchungen befassen sich mit dem Carcinom (Ca.) der Vorsteherdrüse. Gerade auf diesem Gebiete harren noch zahlreiche Fragen einer Klärung, Fragen, welche sowohl für den Kliniker als auch für den Pathologen von Interesse sind. Einen Teil dieser Fragen an Hand eines großen Materials zu beantworten, ist der Zweck dieser Veröffentlichung.

1. Material und Untersuchungsmethode.

Es wurde fortlaufend bei der Obduktion von allen Männern über 40 Jahren die Prostata (P.) mit dem umgebenden Gewebe entnommen und in 10% Formalin, ausnahmsweise auch in *Maximow's* Fixierungsmischung, eingelegt. 1000 solcher P. wurden in der Zeit vom Oktober 1935 bis Februar 1937 gesammelt und überdies noch 40 P. von Männern zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr, also insgesamt 1040 Fälle untersucht¹.

Die Untersuchung wurde nach der Methode von *Terry* durchgeführt, und zwar wurde die P. nach 3—6 Wochen dauernder Formalinfixierung mit einem sehr scharfen Hirnmesser in 2—3 mm dicke, zumeist frontale Scheiben zerlegt. Es ist unbedingt notwendig, daß das Messer außerordentlich scharf ist, weil das drüsereiche Parenchym der P. sehr leicht zerreißt und eine zerrissene oder irgendwie beschädigte Schnittfläche sich zur Untersuchung nicht eignet. Nach der makroskopischen Betrachtung und Beschreibung der Scheiben wurden diese nach der folgenden Modifikation der *Lerouxschen* Technik gefärbt: Die Scheiben wurden zuerst in 70% Alkohol, welchem einige Tropfen Eisessig beigegeben wurden, auf ungefähr 1—2 Min. eingelegt. Es wurde 70%iger statt 95%iger Alkohol genommen, um später die Möglichkeit zu haben, eventuell vorhandene Fettsubstanzen in den Ca.-Zellen nachzuweisen. Dann wurden die Scheiben in Wasser kurz ausgewaschen und wenige Sekunden in einer 1%igen wässrigen Lösung von Toluidinblau gefärbt. Auswaschen mit Wasser, dem wieder einige Tropfen Eisessig beigegeben waren. Die so behandelten Scheiben wurden darauf so lange in gewöhnlichem Leitungswasser differenziert, bis die rötlichblaue oder dunkelpurpurne Schnittfläche eine schöne, blaue Farbe angenommen hatte. In einer richtig gefärbten Scheibe ist das Drüsenepithel hell, aber deutlich gefärbt, das Stroma gar nicht oder nur ganz

¹ Ein Teil des Materials wurde vom Pathol.-anat. Institut des Allgemeinen Krankenhauses in Wien (Vorstand: Prof. Chiari) beigestellt, wofür wir an dieser Stelle unsernen Dank aussprechen.

wenig, so daß der Kontrast zwischen Epithel und Stroma sehr auffallend ist und die Drüsen der P. sich deutlich hervorheben. Nachfärbung zu hell gefärbter Scheiben ergibt unbefriedigende Resultate, da der Kontrast nicht mehr so deutlich hervortritt. Die Scheibe muß innerhalb von 10—12 Min. untersucht werden, da sich die Schnittfläche langsam verändert und eine diffuse Färbung annimmt. Die Scheiben wurden mit der binokularen Prismenlupe von Leitz z. T. bei 20-, z. T. bei 30facher Vergrößerung eingehend studiert. Die Untersuchung wurde anfangs unter Wasser, später wegen leichterer und rascherer Handhabung ohne dieses durchgeführt, doch mußte darauf geachtet werden, die Oberfläche stets feucht zu erhalten.

Allfällige, auf diese Weise mit der Lupe gefundene Ca. wurden gemessen, ihre genaue Lokalisation in der P. bestimmt und notiert, ihr Verhältnis zum umgebenden P.-Gewebe beschrieben und das ganze Ca. mit einem Stück des benachbarten Gewebes aus der Scheibe herangeschnitten. Je nach der Größe des Ca. wurden 2 bis mehrere Scheiben der histologischen Verarbeitung zugeführt, und zwar wurde von jeder Scheibe eine Hämalaun-Eosin-, eine *van Gieson*-, eine *Weigerts Elastica*- und eine Sudan III-Färbung gemacht. Außerdem wurde fallweise *Heidenhains Eisen-Alaun*-Färbung zum Studium der Mitosen angefertigt.

Mehr als 2000 so gewonnener Paraffinschnitte bilden die Basis der folgenden Arbeit.

Da in dieser Arbeit zum ersten Male die Untersuchung der P.-Ca. mittels der binokularen Prismenlupe durchgeführt wurde, soll zuerst ein kurzer Überblick über die Lupendiagnose gegeben werden.

Die Lupendiagnose des Ca. der P. nach der oben geschilderten Methode von *Terry* ist im allgemeinen sehr einfach. Die Krebsalveolen sind viel kleiner und dichtstehender als die normalen Drüsenalveolen, auch ist das infiltrative Wachstum der kleinen Tumoralveolen zwischen den normal großen Tubuli sehr leicht bei dieser Vergrößerung zu erkennen. Mit einem Wort: man sieht hier dasselbe Bild wie bei der Betrachtung eines Paraffinschnittes bei Lupenvergrößerung im gewöhnlichen Mikroskop.

Benigne Vergrößerung (BV.) der P. (die sog. „Glanduläre Hypertrophie“) und Tuberkulose bieten wegen ihres ganz verschiedenen histologischen Charakters, senile Atrophie wegen ihrer ganz anderen Drüsenstromaverhältnisse keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Nur wo die Atrophie herdweise noch in einem Frühstadium ist, die Tubuli nur geschrumpft und noch nicht obliteriert sind, kann Ca. vorgetäuscht werden.

Adenome, obwohl in ihrem Bau dem Ca. sehr ähnlich, sind durch ihre scharfe Begrenzung schon bei geringer Erfahrung sehr leicht als solche zu erkennen. Fibrome, welche ein stromareiches Ca. simplex oder ein unreifes stromareiches Adeno-Ca. vortäuschen können, sind wieder durch ihre scharfe Begrenzung von diesem zu unterscheiden.

Fast unüberwindliche Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose bei Lupenvergrößerung stellt manchmal die lokale Atrophie, welche — wahrscheinlich vasculär bedingt — einzelne Lobuli der P. betrifft, dar. Sie kommt aber nur selten vor und findet sich fast immer wie das Ca. am Rande des Organes und ihre geschrumpften Tubuli haben durchschnittlich denselben Durchmesser wie die Ca.-Alveolen. Wenn der betroffene

Lobulus noch dazu in der nächsten Umgebung eines gesunden Lobulus liegt, die atrophierenden Tubuli mit den normalen an der Peripherie beider Lobuli sich vermischen, kann infiltrates Wachstum vorgetäuscht werden. Das Vorhandensein oder Fehlen von P.-Steinen ist kein sicheres Unterscheidungsmerkmal, da sich ausnahmsweise auch in Ca.-Alveolen P.-Steine finden (s. unten) oder in alten von Ca. eingesehlossenen Tubuli liegen. Es gibt somit bei Lupenvergrößerung zwischen diesem Bild und einem kleinen Ca. keinen differentialdiagnostischen Anhaltspunkt. Doch wurde auch die endgültige Diagnose *Carcinom* niemals vom Lupenbild verlangt, sondern erst aus dem Paraffinschnitt gestellt, so daß diese Fälle der Untersuchung keine Hindernisse boten. Sie wurden als Ca.-verdächtig bezeichnet und ebenso wie die schon in der Lupe sicher erkennbaren Ca. der histologischen Untersuchung zugeführt.

2. Anatomie der Prostata in bezug auf Carcinom.

Über die Anatomie der P. hier eingehend zu berichten ist überflüssig, wir wollen nur die Details, welche unmittelbar mit der Entwicklung des Ca. im Zusammenhang stehen, mitteilen.

Die P. umschließt die Urethra an ihrem Anfangsteil, mit der Basis am Blasenboden, mit der Spitze (unterer Pol) nach unten gelegen und ruht dem Trigonum urogenitale auf. Sie besteht der Mehrzahl der Untersucher nach aus 5 sog. Lappen, welche mit Ausnahme des Hinterlappens voneinander nicht zu trennen sind. *Lowsly* u. a. haben gezeigt, daß diese Lappen sich aus 5 verschiedenen Anlagen aus der Urethralwand entwickelt haben.

Der Hinterlappen liegt hinten und seitlich vom Canalis deferentialis. *Lowsly* fand bei Embryonen eine eigene Kapsel um den Hinterlappen, welche ihn von den anderen Lappen trennt und nur peripher mit der eigentlichen Kapsel der Gesamtdrüse im Zusammenhang steht. Reste dieser „Hinterlappenkapsel“ konnten wir mehr oder minder ausgeprägt in fast allen P. Erwachsener feststellen. Sie ist fast ausnahmslos schon makroskopisch erkennbar.

Der Mittellappen liegt zwischen dem Canalis urethralis und dem Canalis deferentialis, kranialwärts vom Colliculus seminalis. Manche leugnen das Vorhandensein dieses Lappens und behaupten, daß er nur eine Brücke zwischen den beiden Seitenlappen ist (Isthmus der P.).

Die beiden Seitenlappen liegen rechts und links von der Urethra und vor dem Mittel- und dem Hinterlappen. Die Verbindung der Seitenlappen vor der Urethra bildet der Vorderlappen. *Aschoff* und *Hada* haben gezeigt, daß der Vorderlappen sich weiter caudalwärts als die Seitenlappen entwickelt und daß der P.-Ring daher im proximalen vorderen Teile offen ist. *Luschka* gibt an, daß ein Vorderlappen fehlt, in einem Drittel der Fälle aber die zwei Seitenlappen nach vor- und abwärts zusammenfließen. *Pallin* zeigt, daß im 4. Monat der Entwicklung dieser Lappen

reduziert wird und in gewissen Fällen vollständig atrophiert. Und *Lowsly* findet in der 22. Fetalwoche eine ausgesprochene Atrophie der Vorderlappentubuli. *Kaufmann* findet „zuweilen einzelne glanduläre Schläuche vor der Urethra deutlich vorhanden“. Unsere Erfahrung bestätigt dieses letztere. Es mag aber sein, daß die Schläuche, die mehr seitlich liegen, Äste der Seitenappendrüsen darstellen, welche in die vordere Commissur hineingewuchert sind.

Die Ausführungsgänge aller Lappen münden in der Urethralwand in der Gegend des Colliculus seminalis, d. h. ungefähr an der Grenze zwischen mittlerem und distalem Drittel der P.

In der anatomischen Kapsel der normalen P. kann man deutlich zwei Schichten unterscheiden: eine äußere, aus reinem Bindegewebe bestehende und eine innere, von Muskelzellen durchsetzte, wobei diese nicht die Anordnung wie die in der P. selbst gelegenen zeigen, sondern in dicken Bündeln parallel zueinander und zur Oberfläche liegen. An der Vorderfläche der P. ist die Muskelschicht sehr breit und die bindegewebige äußere Schicht dünn, am stärksten entwickelt ist diese an der Hinterfläche. Beide Schichten, besonders aber die muskulären, führen zahlreiche Gefäße und Nerven.

3. Häufigkeit des Carcinoms.

Das P.-Ca. wurde allgemein bis zum Anfang des jetzigen Jahrhunderts als eine Rarität betrachtet. *Wolff* konnte im Jahre 1899 nur 83 primäre P.-Ca. aus der Literatur zusammenstellen, nachdem *Langstaff* 1817 das erste sichere Ca. beschrieben hatte. Spätere und gleichzeitig genauere mikroskopische Untersuchungen haben bewiesen, daß dies nicht der Fall ist, sondern daß das P.-Ca. sehr häufig vorkommt. So fand *Muir* unter dem Obduktionsmaterial von Männern über 60 Jahren 13%, *Rich* bei Sektionen an Männern über 50 Jahren 14%, obwohl er nur einen einzigen Schnitt von jeder P. studiert hat und deshalb selbst meint, daß die Häufigkeit aller Wahrscheinlichkeit nach größer ist. *Moore* fand bei 375 Obduktionen 16,7%.

Andere, welche über operativ gewonnenes Material berichtet haben, erzielten teilweise geringere, teilweise höhere Ergebnisse. Doch ist solches Material für die Feststellung der Häufigkeit des P.-Ca. unbrauchbar, da die P. nur unvollständig entfernt wurden und es sich außerdem um ausgewählte Fälle handelte.

Unter unseren 1040 untersuchten P. ergaben sich 191 mit Ca., was einem Prozentsatz von 18,4 entspricht. Zieht man aber die folgenden 2 Möglichkeiten in Betracht, daß 1. der Tumor besonders klein ist und bei der Lupenvergrößerung der Beobachtung entgehen kann, 2. daß besonders kleine Ca. bei der Dicke der untersuchten Scheibe nicht an der Schnittfläche erscheinen und so in dieser verborgen bleiben können, so ist zu vermuten, daß die statistisch gewonnene Häufigkeit von 18,4%

in Wirklichkeit vielleicht noch zu niedrig ist, und es könnte ein Hundertsatz von 20 bei Männern über 40 Jahre angenommen werden.

Zum besseren Überblick wollen wir unser Material nach der Größe des Ca. in folgende Gruppen einteilen:

1. Ca., welche die Grenze eines Lappens nicht überschreiten. Sie wurden in 162 P. gefunden. Da in diese Gruppe auch die *multiplen primären Ca.* eingereiht wurden, ergibt sich eine Gesamtzahl der Ca. von 203 für diese Gruppe.

2. Ca., welche mehr als einen Lappen eingenommen, aber noch nicht die ganze P. durchwachsen haben, wurden 10mal gefunden.

3. Ca., welche die ganze P. eingenommen haben, 19mal.

Dies ergibt eine Gesamtzahl von 232 Ca.

4. Carcinom und Lebensalter.

Das Ca. der P. ist wesentlich eine Krankheit des höheren Alters. Das Durchschnittsalter erwies sich in unseren Fällen als das 69,5. Lebensjahr. Ca. vor dem Anfang des 5. Jahrzehntes ist, obwohl möglich, doch eine große Seltenheit. In der Literatur finden sich einige mikroskopisch einwandfrei festgestellte P.-Ca. im kindlichen und jugendlichen Alter. *Alekszejew* und *Dunajewsky* berichten über ein P.-Ca. bei einem 1 $\frac{3}{4}$ -jährigen, *Spath* bei einem 3 $\frac{3}{4}$ -jährigen Kind, *Gardner* und *Cummings* bei einem 17jährigen, *Caulk* und *Boom-Itt* bei einem 25jährigen, *Willan* bei einem 29jährigen Mann. Wir selbst haben ein kleines, aber einwandfreies P.-Ca. bei einem 31jährigen Individuum beobachtet.

Nach dem 40. Lebensjahr aber erscheint das P.-Ca. häufiger, steigt bis zum 10. Jahrzehnt und erreicht hier eine Häufigkeit von 40% (s. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Alter	Zahl der untersuchten Fälle	Fälle ohne benigner Vergrößerung		Ca. in Prostataen ohne benigner Vergrößerung		Fälle mit benigner Vergrößerung		Ca. in Prostataen, welche benign vergrößert sind		Ca. in allen Fällen	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
20—29	15	15	100	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0
30—39	25	25	100	1	4,0	0	0	0	0,0	1	4,0
40—49	122	114	93,5	5	4,3	8	6,5	1	12,5	6	4,9
50—59	241	165	68,5	14	8,5	76	31,5	11	14,4	25	10,4
60—69	312	130	43,1	24	18,4	172	56,9	30	17,4	54	17,8
70—79	237	49	20,5	13	26,5	188	79,5	54	28,6	67	28,3
80—89	93	15	16,0	13	86,6	78	83,9	23	30,0	36	38,7
90+	5	1	20,0	1	100	4	80,0	1	25,0	2	40,0
Gesamtsumme	1040	514	49,4	71	13,8	526	50,6	120	22,8	191	18,4

5. Makroskopisches Aussehen des Carcinoms.

Unter den 232 primären Ca. waren 90 (39%) ohne weiteres, also ohne Anwendung der Methode von *Terry*, makroskopisch erkennbar. Die

Sichtbarkeit des Tumors hängt von 3 verschiedenen Umständen ab: von der Farbe, Struktur und Größe. Je mehr sich die Farbe des Ca. der der normalen P. nähert und je kleiner der Tumor ist, desto schwieriger ist die makroskopische Diagnose. Trotzdem konnten mit Hilfe der Methode nach *Terry* noch weitere 139 Ca. mit der Lupenuntersuchung erkannt werden, nur in 3 Fällen deckte erst die mikroskopische Untersuchung das Vorliegen eines Krebses auf.

Die Farbe der Schnittfläche der normalen P. kann außerordentlich wechselnd sein, ist aber gewöhnlich grau-weiß mit einem leichten Stich ins gelbliche. Dieser gelbliche Farbton ist dann besonders deutlich, wenn das Sekret in den Alveolen etwas reichlicher Fett enthält. Die Schnittfläche ist nicht homogen, sondern porös, entsprechend dem alveolären Bau des P.-Gewebes.

Ein Großteil der schon makroskopisch sichtbaren Ca., und zwar 53 von 90, zeigten eine ausgesprochene gelbe Farbe. Dies Gelb zeigt alle Zwischenstufen von schwefel- bis buttergelb, letzteres sehr lebhaft an die Farbe des Hypernephroms erinnernd. Durch die gelbe Farbe allein wurde in einem Fall ein Ca. sogar von der Größe 0,4:0,2 cm diagnostiziert. Ca. von einer Größe 0,5:0,5 cm konnten wir in den meisten Fällen nur mit Hilfe eben dieser gelben Farbe diagnostizieren. Die großen Ca. zeigen auf der Schnittfläche gewöhnlich eine grau-weißliche Farbe mit gelben Einlagerungen; diese sind entweder herdförmig oder durchziehen als gelbe Stränge die Schnittfläche.

Die übrigen makroskopisch diagnostizierten Ca. waren je nach der Reichhaltigkeit des Bindegewebes grau-weiß bis bläulich-weiß. Sie waren deshalb nur sehr schwer, und zwar nur durch ihre mehr homogene Struktur vom normalen P.-Gewebe zu unterscheiden. Das kleinste durch die Struktur allein erkennbare Ca. war 0,8:0,4 cm, also doppelt so groß als das kleinste gelbfarbige Ca.

Nur eine Veränderung der P., nämlich die lokale Atrophie, ist makroskopisch von einem grau-weißen kleinen Ca. nicht zu unterscheiden und wir haben in einigen Fällen von lokaler Atrophie die Fehldiagnose Ca. gemacht. Da jene aber für gewöhnlich wegen des übermäßigen Bindegewebsreichtums einen besonders starken bläulichen Farbton zeigt, kann sie manchmal doch noch von Ca. unterschieden werden.

Beide Ca.-Arten haben, wenn sie eine bestimmte Größe erreichen, folgende Eigenschaften gemeinsam: 1. Sie haben eine unscharfe unregelmäßige Grenze gegen das normale Gewebe. 2. Ihre Konsistenz ist zu meist deutlich gegen die Norm erhöht, von sehr derb bis hart. Von „steinhart“ aber, wie es viele Untersucher beschrieben haben, kann keine Rede sein. Bei medullärem Ca. aber, welches wohl nicht häufig ist, ist die Konsistenz gar nicht oder nur kaum erhöht. 3. Hinter- und Seitenlappen-Ca. springen oft deutlich über die Kapsel vor und prominieren manchmal

sehr auffallend an der Oberfläche des Organs. Niemals ist dies im Bereich des Vorderlappens der Fall.

Auch die ganz großen Ca. zeigen die oben erwähnten Eigenschaften, doch wollen wir darauf nicht näher eingehen, da die genaueren Einzelheiten in zahlreichen Lehrbüchern und Arbeiten schon beschrieben worden sind. Wir wollen nur erwähnen, daß das größte Ca., das zu beobachten wir Gelegenheit hatten, 9:8,5:7,5 cm groß war. Es fand sich aber in unserem immerhin großen Material kein Fall wie *Guyon* ihn mit dem Namen Carcinose prostatopelvienne diffuse bezeichnet hat, wo das Ca. das ganze Becken erfüllt.

Über das Verhalten des Ca. zu seiner Umgebung werden wir weiter unten berichten.

Bei dieser Gelegenheit wollen wir auf einen sehr interessanten Befund hinweisen. Bei der Obduktion eines an einem Gallenblasenkrebs mit schwerem allgemeinem Ikterus Verstorbenen fand sich in der ikterisch grün verfärbten P. ein 0,9:0,7 cm großes Ca., das die grüne Farbe nicht angenommen hatte und dadurch ganz besonders deutlich hervortrat.

6. Lokalisation des Carcinoms.

Das Ca. hat bestimmte Lieblingslokalisationen in der P. Dies ist klinisch von großer Wichtigkeit und es sei daher etwas näher darauf eingegangen. Manche Untersucher, besonders amerikanische, behaupten, daß der Sitz des Ca. vorzugsweise im Hinterlappen sei. *Gerughty* fand unter 38 Fällen, in welchen Ca. und BV. kombiniert waren, daß in allen mit einer einzigen Ausnahme der Hinterlappen carcinomatös war. Er behauptet, daß in P. mit BV. das Ca. immer im Hinterlappen anfängt, während in denen ohne BV. der Beginn in irgendeinem der Lappen sein kann. *Moore* gibt an, daß 73,5% der Ca. sich im Hinterlappen lokalisierten.

Wie schon erwähnt, waren 203 von unseren Ca. genügend klein, so daß ihr genauer Ausgangspunkt festgestellt werden konnte. Es sei die Lokalisation dieser Ca. von 5 verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet, und zwar:

1. Nach der Lappenzugehörigkeit.
2. Nach dem Sitz des Ca. im proximalen, mittleren oder distalen Drittel der P.
3. Rechts, links oder in der Mittellinie.
4. Subkapsulär oder im P.-Innern.
5. An der Peripherie oder in der Mitte der einzelnen Lappen.

Ad 1. Tabelle 2 zeigt, daß ungefähr 60% der Ca. im Hinterlappen zu finden sind, so daß man annehmen muß, daß das Ca. eine relativ häufige Veränderung dieses Lappens ist. Andererseits zeigt sie die sehr geringe Neigung des Mittellappens zum Ca., wo nur ein einziges Ca. gefunden wurde. Fast 30% der Tumoren finden sich an der Vorderfläche

der P., und zwar zumeist an beiden Seiten des Vorderlappens, sozusagen an der Vorderseitenlappengrenze. Wegen fehlender, oder besser gesagt, nicht feststellbarer Grenzen zwischen Vorder- und Seitenlappen, ist es nicht immer möglich, den genauen Ausgangspunkt dieser Ca. nachzuweisen. Ca. aber, welche mehr medial unter spärlichen Drüsen liegen, sind sicher Vorderlappen-Ca., bei anderen kann man nur sagen, daß sie an der Grenze zwischen 2 Lappen liegen. Doch fast alle diese Tumoren sind morphologisch von den übrigen P.-Ca. zu unterscheiden (s. unten) und sind deshalb zum Zweck der Klassifikation in der Gruppe als Vorderlappen-Ca. zusammengefaßt.

Ad 2. Als sehr auffallend ist zu bemerken, wie Tabelle 2 zeigt, daß das Ca. am liebsten im distalen Drittel der P., d.h. in der Spalte (unterer Pol), sitzt. Daß sich mehr als 70% in dieser Region entwickelt haben,

Tabelle 2. Die Lokalisation von 203 Carcinomen in 162 Prostaten, die nur auf einen Lappen beschränkt waren.

	Distales Drittel der P.		Mittleres Drittel der P.		Proximales Drittel der P.		Gesamtsumme	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Hinterlappen	96	47,3	16	7,9	11	5,4	123	60,6
Vorderlappen	34	16,7	14	6,9	11	5,4	59	29,1
Linker Seitenlappen . .	7	3,5	3	1,5	1	0,5	11	5,4
Rechter Seitenlappen . .	7	3,5	2	0,9	—	—	9	4,4
Mittellappen	—	—	—	—	1	0,5	1	0,5
Gesamtsumme	144	71,0	35	17,2	24	12,8	203	100,0

verlangt eine Erklärung. Doch ohne die allgemeine Ursache des Krebses zu wissen, läßt sich diese vorläufig nicht geben. Im folgenden handelt es sich daher nur um eine Vermutung. Da dieser Teil der P. zumeist niedriger als der Colliculus seminalis liegt, und daher auch die Mündungen der Ausführungsgänge, muß das Sekret der Tubuli zur Entleerung aufsteigen, während es ja in den anderen Teilen nach abwärts fließt. Vielleicht verursacht dies eine Rückstauung des Sekretes und Zersetzung desselben; es könnte dadurch zu einer chemischen Reizung des Epithels, die schließlich zu Ca. führt, kommen. Zunächst ist wohl nicht anzunehmen, daß es bei einem so muskulösen und contractilen Organ, wie die P. es ist, zu einer inkompletten Entleerung kommen sollte, da aber das Ca. ja meist nicht in einer normalen P. vorkommt, sondern entweder in einer senil atrophischen, wo ja die Muskulatur mehr oder minder durch Bindegewebe ersetzt ist, oder in einer benignen vergrößerten P., wo durch Druck auf das normale Gewebe das Organ in seiner physiologischen Funktion gestört ist, so liegt diese Vermutung im Bereich der Möglichkeit.

Ad 3. Tabelle 3 zeigt, daß nur um etwa 5% mehr Ca. auf der rechten als auf der linken Seite der P. vorkommen, was als kein wesentlicher

Unterschied zu bezeichnen ist und daher von einer Bevorzugung einer Seite nicht die Rede sein kann. Weiters ist bemerkenswert, daß von den Ca. sich nur 6 in der Mittellinie entwickelt haben, somit nur eine geringe Neigung zu dieser zeigen.

Ad 4. In der schematischen Zeichnung (Abb. 1), welche die topographische Anordnung der Ca. in unseren Fällen wiedergibt, sieht man, daß der weitaus größte Teil der Ca., und zwar 189 (93 %), sich subkapsulär, d. h. unter der anatomischen Kapsel findet.

Ad 5. Unter den 14 Tumoren, welche im Innern der P. lagen, fanden sich 6 am Septum zwischen Hinter- und Seitenlappen, 5 in der

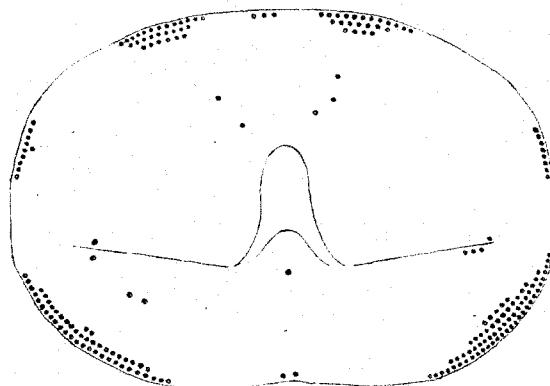


Abb. 1. Schematische Darstellung der Lokalisation der 203 Carcinome, welche nur auf einen Lappen beschränkt waren. Schnitt in der Höhe des Colliculus.

Region, welche man als Grenze zwischen Seiten- und Vorderlappen bezeichnen kann, also auch an der Peripherie des Lappens. Nur 3, d. h. 1,5 % der gesamten Ca., lagen mitten in einem Lappen, und zwar 2 im Hinter- und 1 im Mittellappen.

Es geht daraus hervor, daß 98,5 % der P.-Ca. an der Peripherie des Lappens liegen.

Tabelle 3. Lokalisation des Carcinoms in der rechten, linken Seite oder Mittellinie der Prostata.

	Rechts		Links		Mittellinie	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Hinterlappen	69	34,0	52	25,6	2	0,9
Vorderlappen	26	12,8	30	14,8	3	1,5
Linker Seitenlappen . . .	—	—	11	5,4	—	—
Rechter Seitenlappen . . .	9	4,5	—	—	—	—
Mittellappen	—	—	—	—	1	0,5
Gesamtsumme	104	51,3	93	45,8	6	2,9

Als Erklärung haben wir 2 Möglichkeiten in Betracht gezogen. Die eine ist in der anatomischen, die andere in der physiologischen Beschaffenheit des Organes begründet, d. h. einerseits im Verhältnis des glandulären Apparates zum P.-Stroma und andererseits in der schlechten Entleerung der peripher gelegenen Acini.

Wir haben oben gesehen, wieviele Ca. im Vorderlappen, wo spärliche atrophische Drüsen in einem reichlichen Stroma liegen, vorkommen, wir werden unten berichten, wieviele bei der senilen Atrophie sich finden und wie die meisten Seitenlappen-Ca. in durch BV. druckatrophischem Gewebe sich entwickelt haben. Endlich jene Ca., die am Septum zwischen Hinter- und Seitenlappen sitzen. An allen diesen Stellen überwiegt der fibromuskuläre Teil der P. manchmal sehr stark den glandulären Teil, während in der Mitte der P. die Situation eine umgekehrte ist.

Es ist möglich, daß die Acini, welche an der Peripherie des Lappens und weiter weg von den Ausführungsgängen liegen, sich unvollkommen entleeren, so daß es zu einer Sekretstauung kommt. Gewiß haben wir bis jetzt keinen Beweis dafür und wir können daher nur dieser Vermutung Ausdruck geben, welche wir bereits für eine Erklärung des besonders häufigen Betroffenseins des distalen Drittels der P. durch Ca. herangezogen haben.

7. Multiplizität des Carcinoms.

Wir wissen aus der allgemeinen Pathologie, daß mehrere primäre Ca. in einem Organe, obwohl selten, doch zu finden sind. Dies besonders im Magen, im Oesophagus, in der Mamma und vor allem im Dickdarm. Auch das P.-Ca. zeigt eine starke Neigung zu multiplem Auftreten. *Moore* z. B. fand unter 52 an Ca. erkrankten P. in 11 Fällen 2 und 3 primäre Tumoren.

In den 162 P., in welchen das Ca. noch so klein war, daß sein Ausgangspunkt eindeutig feststellbar war, haben wir 203 primäre Ca. gefunden. In 34 P. (20,9%) waren die Tumoren multipel und zwar folgenderweise verteilt: In 29 Fällen waren 2, in 3 Fällen 3 und in 2 Fällen sogar 4 primäre Ca. in einer P. Die multiplen Ca. kommen ebenso wie die solitären am häufigsten an beiden Seiten des Hinterlappens vor, gewöhnlich eines vorne gegen die P.-Spitze, das andere weiter rückwärts, entweder auf derselben, zumeist aber auf der anderen Seite des Lappens. Ein nicht seltenes Bild sind Vorderlappen-Ca. mit 1, 2 oder 3 im Hinterlappen. Es handelt sich um Primär-Ca. und nicht um regionäre Metastasen, da die Tumoren einwandfrei den histologischen Charakter primärer Gewächse zeigten. Überdies lagen sie in verschiedenen Lappen, und wenn sie in demselben Lappen vorkamen, waren sie meist sehr weit voneinander entfernt.

Multiple Tumoren kommen nicht nur im höheren Alter vor, sondern auch bei verhältnismäßig jungen Individuen, so in 2 Fällen im 54. Lebens-

Jahre. Das durchschnittliche Alter für multiple Ca. ist das 72,5. Lebensjahr, also kein wesentlicher Unterschied zu dem Durchschnittsalter unserer gesamten Ca.-Fälle, welches wie oben erwähnt, das 69,5. betraf. Es ist ohne weiteres anzunehmen, daß diese multiplen Ca., welche ihren Ursprung wohl an verschiedenen Stellen in der P. haben, gegeneinander wachsen, sich miteinander vermischen und dadurch auch große einheitlich erscheinende P.-Ca. bilden können; wir verfügen über 3 derartige Fälle. In 2 Fällen fand sich je ein ziemlich großes Ca. in beiden Seiten

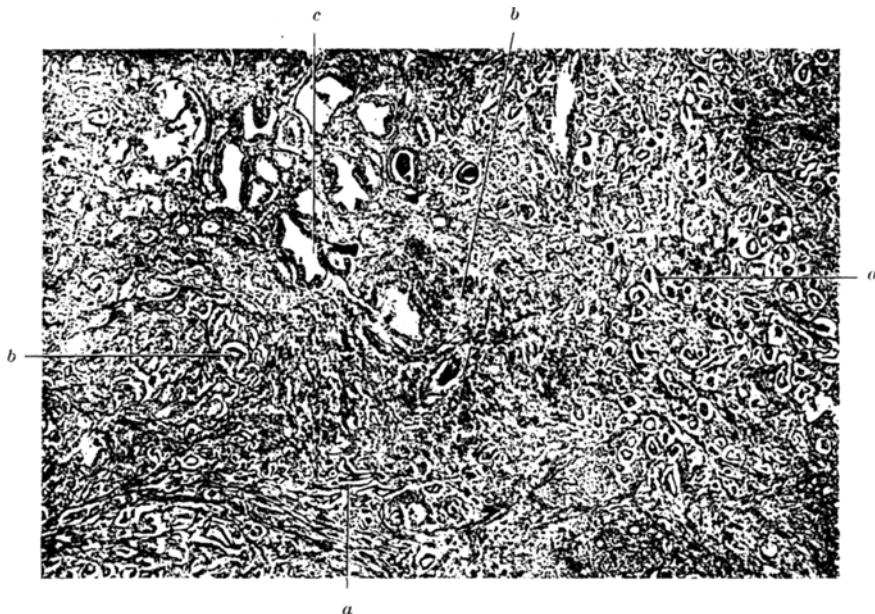


Abb. 2. Vereinigungstelle zweier primärer Prostatacarcinome. Vergr. 34 \times .
a Kleinalveoläres, dunkelzelliges Ca., b großalveoläres, hellzelliges Ca., c alte Tubuli.

des Hinterlappens, ohne aber schon ineinander gewachsen zu sein. In dem einen Fall lag noch ein breites Stück P.-Gewebe, in dem anderen nur mehr ein ganz schmaler Streifen zwischen den beiden Tumoren. Der 3. Fall ist besonders instruktiv. Es handelte sich um einen 84jährigen mit einer vergrößerten P. In beiden Seitenlappen fand sich BV. Im Hinterlappen aber fand sich in der linken Hälfte ein 2:1:1,5 cm großes buttergelbes Ca., welches auf eine kurze Strecke entlang der Kapsel auch in die Seitenlappen vordrang. In der rechten Hälfte desselben Lappens fand sich ein 1,5:1:0,8 cm messendes grau-weißes Ca. Mit Ausnahme einer einzigen Scheibe waren die beiden Tumoren in allen angelegten Scheiben vollständig getrennt. In jener aber, die von der P.-Spitze angefertigt wurde, haben die Ca. die Mittellinie des Lappens überschritten und sich so bereits vereinigt (Abb. 2). Mikroskopisch stellten wir fest,

daß an der Vereinigungsstelle die großen, mit hochprismatischen hell gefärbten Zellen ausgekleidete Alveolen des linken Ca. sich mit den viel kleineren, von isoprismatischen, dunkleren Zellen ausgekleideten Alveolen des rechten Ca. vermischten, während links und rechts von der Vereinigungsstelle jedes der Ca. seinen Charakter rein erhalten zeigte.

8. Das Verhältnis des Prostatakrebses zu malignen Tumoren in anderen Organen.

Tabelle 4 zeigt, daß P.-Ca. bei Leuten mit einem Ca. in anderen Organen nicht häufiger vorkommt als bei solchen ohne Ca. Nur bei Dickdarmkrebs scheint das P.-Ca. etwas häufiger zu sein. Unter den gesamten 1040 Fällen erreicht das Ca. eine Häufigkeit von 29,3%, bei den 191 P.-Ca.-Fällen eine solche von 27,1%.

Tabelle 4.

	Anzahl der gesamten Fälle	Prozent der gesamten Fälle	Anzahl der P-Ca-Fälle	Prozent der P-Ca-Fälle
Ca. ventriculi	61	5,9	9	4,7
Ca. bronchi	47	4,5	5	2,6
Ca. coli crassi	25	2,4	10	5,2
Ca. recti	20	1,9	6	3,1
Ca. oesophagi	17	1,6	5	2,6
Ca. pancreatis	15	1,4	2	1,1
Glioma	14	1,3	1	0,5
Ca. sinus piriformis	11	1,0	2	1,1
Duraendothelioma	9	0,9	0	0,0
Ca. laryngis	9	0,9	1	0,5
Ca. viarum biliferarum	6	0,6	1	0,5
Ca. vesicae felleae	6	0,6	2	1,1
Ca. linguae	6	0,6	1	0,5
Ca. renis	6	0,6	2	1,1
Hypernephroma	6	0,6	1	0,5
Ca. hepatis	5	0,5	0	0,0
Ca. vesicae urinariae	5	0,5	0	0,0
Ca. tonsillae	3	0,3	1	0,5
Ca. mandibulae	2	0,2	1	0,5
Ca. maxillae	2	0,2	1	0,5
Ca. glandulae suprarenalis	2	0,2	0	0,0
Ca. valleculae	1	0,1	0	0,0
Ca. pharyngis	1	0,1	0	0,0
Ca. epiglottidis	1	0,1	0	0,0
Ca. palatini	1	0,1	0	0,0
Ca. fornicis pharyngis	1	0,1	0	0,0
Ca. mammae	1	0,1	0	0,0
Myeloma multiplex	1	0,1	0	0,0
Haemangioendothelioma cordis	1	0,1	0	0,0
Ca. ductus hypophysis	1	0,1	0	0,0
Ca. pleurae	1	0,1	0	0,0
Ca. pulmonis	1	0,1	0	0,0
Ca. cavi tympani	1	0,1	0	0,0
Sarcoma	15	1,4	1	0,5
	304	29,3	52	27,1

9. Histologische Charaktere des Prostatacarcinoms.

Bei der Schilderung der Charaktere des P.-Ca. sei mit den kleinsten Tumoren begonnen und ihr Wachstum bis zu den kompliziertesten Formen des ausgewachsenen Ca. verfolgt.

Die allerkleinsten Ca. (Durchmesser etwa 0,1:0,1 cm) entspringen ebenso wie die übrigen in einem auffallend bindegewebsreichen und drüsennarmen Gebiet. Einen Übergang von normalem, hyper- oder atrophischem Epithel in Ca. haben wir nie beobachtet. Auch solche Bilder wie Dossot sie geschildert hat, wobei die Epithelzellen eines Adenoms proliferieren, eine hernienartige Vorstülpung ins Stroma bilden und endlich als Nester in diesem liegen oder, was häufiger ist, zwischen den bindegewebigen Fasern bandförmig vordringen, wurden nie beobachtet.

Diese winzigen Ca. sind Adeno-Ca. und bestehen aus kleinen, runden, ovalen, langen, teilweise auch verzweigten Alveolen, deren Durchmesser zwischen 27—67 μ variiert (Durchschnittsdurchmesser 43 μ). Sie liegen unregelmäßig angeordnet in einem Stroma, das aus bindegewebigen und elastischen Fasern, aber aus sehr wenig glatter Muskulatur besteht. Sie sind viel dichter gedrängt als die normalen Tubuli, stehen aber noch nicht so dicht als bei älteren Ca. Das auskleidende Epithel setzt sich aus einschichtigen, teilweise auch zweischichtigen, isoprismatischen bis hochprismatischen Zellen zusammen. Teilweise ist das feingranulierte Zellprotoplasma tiefrot, zum Teil wasserhell und zum Teil, und dies ist für das P.-Ca. charakteristisch, hellrot gefärbt. Die Lumina sind relativ groß. Die Zellen zeigen manchmal eine ausgesprochene sekretorische Fähigkeit und als Beweis dafür ein rotes homogenes Sekret im Lumen. Trotz der Kleinheit dieser Tumoren ist infiltratives Wachstum ins P.-Stroma, zwischen den alten spärlichen Tubuli der Nachbarschaft, in die muskuläre Schicht der Kapsel und in einigen Fällen, vor allem in die perineurale Lymphgefäß, sehr ausgesprochen (Abb. 3). Dies ist der überwiegende Typus der P.-Ca.

Bei einer Größe des Gesamttumors von ungefähr 0,2:0,2 cm unterscheidet man in der Mehrzahl der Fälle einen zweiten Typus eines alveolären Krebses, der manchmal nur wenig, manchmal sehr auffallend verschieden von dem oben beschriebenen Typus ist. Der Unterschied ist ein gradueller, aber kein artverschiedener, außerdem gibt es zwischen den beiden Typen auch Übergänge. Der zweite Typus liegt zumeist an der Peripherie des Ca. oder beschränkt sich auf eine Seite desselben, selten aber ist er mit den Alveolen des ersten Typus gemischt. Wo beide Typen zusammen vorkommen, liegt immer Typus 2 peripher von Typus 1, nie aber umgekehrt. Der Typus des Ca. zeigt aggressives Wachstum noch in erhöhtem Maße als der oben beschriebene. Er besteht aus besonders kleinen Alveolen, deren Durchmesser zwischen 16 und 50 μ wechselt (Durchschnittsdurchmesser 29 μ). Diese Alveolen sind meistens nicht schön rundlich oder oval ausgebildet wie die Alveolen des ersten Typus,

sondern unregelmäßig gestaltet, häufig sogar formlos und manchmal ohne Lumen. Nicht selten bestehen sie aus nur 2—5 Zellen, die dicht nebeneinander im Stroma liegen. Derartige Alveolen sind immer durch reichlicheres Stroma voneinander getrennt als die des ersten Typus. Das auskleidende Epithel besteht aus ein- oder mehrschichtigen isoprismatischen, tiefrot gefärbten Zellen. Die basalständigen Kerne sind nicht anders wie die der hellen Alveolen, da aber der Zelleib viel kleiner ist,



Abb. 3. Kleines Ca. im Hinterlappen bereits die innere muskuläre Schicht (*b*) und das Prostataparenchym (*f*) infiltrierend. Perineuraler Lymphgefäßkrebs (*d*), *a* äußere fibröse Schicht der Kapsel, *c* Nerv, *e* Muskelbündel (Vergr. 39×).

nehmen sie ihn fast vollständig ein, sind dadurch auch dichter gedrängt und oft in mehr als einer Reihe liegend. Das Lumen enthält stellenweise ein rotes homogenes Sekret, ist aber zum größten Teil leer.

Bei einer Größe der Geschwulst von 0,3:0,2 cm findet man in ungefähr einem Drittel der Fälle, daß diese dunkleren Alveolen herdweise in weiteren Abständen voneinander liegen, und dabei das Bindegewebe im Stroma viel stärker vermehrt ist, so daß man von „scirrhös“ sprechen kann. Dieses Bild ist sehr ähnlich dem scirrhösen Ca. der Mamma. Sehr oft ist das Ca. am Rande, wo es in das normale P.-Gewebe hineinwächst, scirrhös (Abb. 4). Bei den ganz kleinen Tumoren findet sich dieser scirrhöse Charakter nur ab und zu, viel häufiger ist er bei den mittelgroßen und sehr oft bei den ausgewachsenen Ca. anzutreffen.

Schon bei einer Gewächsgröße von 0,3:0,3 cm sieht man in einer gewissen Anzahl der Fälle ein Ca. simplex. Dies ist eigentlich der Charakter der ganz großen Ca., wo das Ca. simplex in 80% vorkommt, in jüngeren Ca. ist dies nur in 14% der gesamten Ca., also verhältnismäßig spärlich, nachweisbar. Es ist durch folgendes charakterisiert: In kleinen oder großen Gebieten liegen ganz ungeordnet ziemlich große, meist polygonale Zellen mit zentral liegenden, besonders dunklen Kernen, wie



Abb. 4. Ca. simplex scirrh. (a), vom Rande eines großen Ca., sich in den Lymphspalten zwischen den Muskelbündel (b) ausbreitend. Vergr. 128 \times .

das charakteristisch für stark proliferierende Zellen ist. Sehr oft bilden sie solide Alveolen, die Zellen absolut ohne Regelmäßigkeit, nur die Basalzellen zu Palisaden angeordnet. Die Zellen bilden oft sehr schmale einreihige Züge, welche ganz deutlich in den Lymphspalten des P.-Stromas weiterwachsen (Abb. 4). Da die Ca.-Zellen manchmal recht schütter, ja sogar nur vereinzelt liegen, ergibt das ein recht unscheinbares Bild. Das Ca. simplex hat eine große Neigung scirrhös zu werden.

In einigen Fällen sah man Bilder, die die Entstehung des Ca. simplex in der P. verständlich machen. Relativ kleine oder mittelgroße Alveolen lagen dicht gedrängt, aber deutlich durch feine rote Septen voneinander getrennt und in ihnen undeutlich Lumenbildung. An anderen Stellen sind die Alveolen größer, die feinen bindegewebigen Septen sind dünner,

die Andeutung von Lumenbildung verliert sich und es kommt durch Konfluenz der Tumoralveolen zu einer großen ungegliederten Zellmasse.

Das Ca. simplex tritt manchmal rein auf, d. h. Lumenbildung fehlt, meist aber zeigt es ein Streben nach Lumenbildung, so daß auch Alveolen mit wohl ausgebildetem Lumen stellenweise vorkommen. Es wächst fast immer in ungeregelten Zügen und breiten Massen infiltrativ vor. Oft aber in einreihigen, also ganz schmalen Alveolen, aus 4 oder noch weniger Zellen bestehend. Ein reines Ca. simplex haben wir in unserem Material nicht gesehen, in 2 Fällen aber, wo die ganze P. von Ca. eingenommen wurde, waren ungefähr 90% des Tumors solid.

Bei ungefähr 0,5:0,5 cm großen Tumoren findet sich zum erstenmal „Bimssteinstruktur“, welche mit zunehmender Größe häufiger vorkommt. In den Ca., welche die ganze P. eingenommen haben, ist sie bis auf eine Ausnahme immer vorhanden gewesen. Sie ist, wie das Ca. selbst, anfangs ganz einfach gebaut und wird mit zunehmender Größe des Tumors immer komplizierter. Sie entwickelt sich nur aus Adeno-Ca. und zwar auf zweierlei Art. Erstens: Die Stromasepta zwischen großen Ca.-Alveolen werden immer schmäler und schwinden endlich, so daß die Ca.-Alveolen unmittelbar nebeneinander liegen. Der Bau ist dann bimssteinartig, d. h. in der soliden einheitlichen Tumormasse sind zahlreiche große und kleine Lumina eingestreut, wobei die Ca.-Zellen, welche das Lumen unmittelbar umgeben, hochprismatisch sind und basalständige Kerne haben. Die Ca.-Zellen aber, welche zwischen dem hochprismatischen Epithel zweier benachbarter Lumina liegen, sind kleiner und polygonal, doch mit deutlichen Zellgrenzen. Manchmal aber wird das rein epitheliale Septum zwischen 2 Lumina nur von 2 Reihen hochprismatischen Epithels gebildet, wobei die eine Reihe ihre Front dem einen Lumen zukehrt, die andere dem anderen. Zweitens (Abb. 5A): Es gibt in einigen Fällen solide Krebsalveolen mit recht dicht liegenden, hellen, großkernigen Zellen, daneben solide Alveolen, welche basal eine einzige Schicht kleinerer dunkelkerniger Zellen zeigen (a), während das ganze übrige Lumen des Alveolus mit einer soliden Masse der hellen und großkernigen Zellen (b) ausgefüllt ist. Wird ein solcher Alveolus noch größer, bekommt er Bimssteinlumina (c), welche zunächst elektiv peripher liegen und nach außen von dunkelkernigem, nach innen von hellkernigem Epithel begrenzt sind und oft spaltförmig parallel zur äußeren Grenze verlaufen. Werden die Alveolen noch größer, so sieht man die dunkelkernigen basalen Zellen nicht mehr (Abb. 5B), die Bimssteinlumina werden zahlreicher. Schließlich aber werden die Alveolen ganz besonders groß und dadurch, daß die Zellen zwischen den Bimssteinlumina verloren gehen, auch diese größer.

Die Bimssteinlumina sind im Vergleich zu den gewöhnlichen Ca.-Alveolen sehr groß (144—540 μ der Durchschnittsdurchmesser 396 μ). In der Struktur sind sie außerordentlich vielfältig. Z. B. alle Zellen gleich und die Lumina klein und rund, bald ganz spärlich, bald sehr zahlreich.

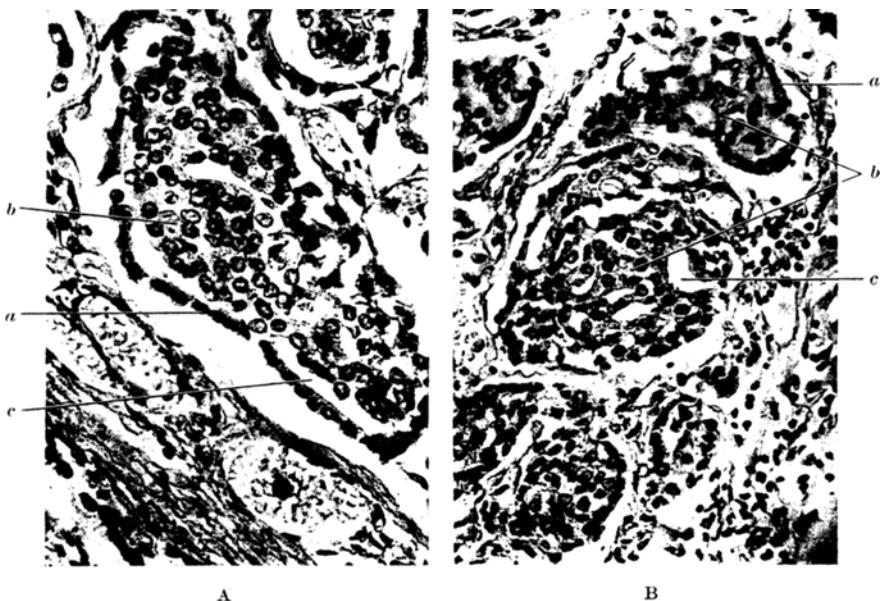


Abb. 5 A und 5 B. Bimssteinstrukturen. Erklärung siehe Text (Vergr. 400 u. 300 \times).

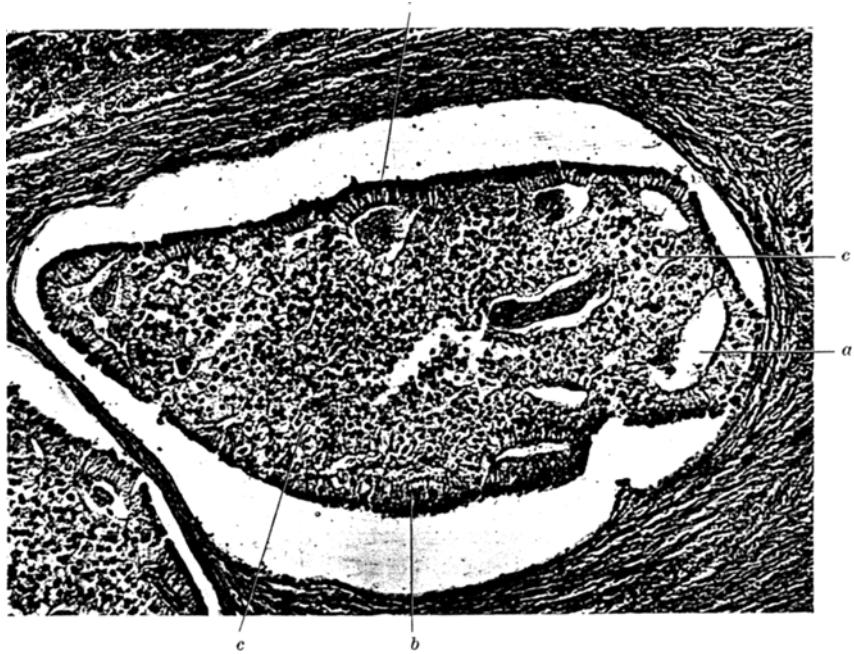


Abb. 6. Bimssteinstruktur. Erklärung siehe Text (Vergr. 162 \times).

Dann findet man wieder Bilder von dem schon oben beschriebenen Typus oder im Gegensatz zu diesem (Abb. 6), die elektiv marginal, parallel zur äußeren Grenze des Alveolus liegenden Lumina (*a*) außen von einem einschichtigen, zu Palisaden angeordneten, hochprismatischen Epithel (*b*), innen von kleinen polygonalen, ohne Palisadenanordnung liegenden Zellen (*c*) ausgekleidet. Dann wieder können die Lumina so zahlreich und groß werden, daß die Epithelsepten ganz schmal und lang und die Lumina größer als diese sind. Bei den größten Bimssteinalveolen sieht man endlich in die Epithelmasse spärlich Capillaren mit Stroma hineinwachsen, welche aber bei weitem nicht die kompakte Epithelmasse in einzelne Ca.-Alveolen zerteilen, denn dazu sind sie zu spärlich. Die Bimssteinstruktur bleibt daher ganz erhalten. Die Einzelheiten dieser Verschiedenheit sind so groß, daß sie kaum zu beschreiben sind.

Erst bei einer Größe des Tumors von 2,0:1,5 cm kommt ein sehr seltenes, nur 4mal angetroffenes Bild der P.-Ca. vor. Es besteht aus gekrausten, schönen, großen, mit einschichtigem Epithel ausgekleideten Lumina und in diesen viele papilläre Excrescenzen mit zentralen Capillaren und radiär stehenden, einschichtigen, hochprismatischen Zellen, mit reichlich Protoplasma und basalständigen, großen, besonders dunklen Kernen. Die Papillen sind meist einfach, selten verzweigt und in dem einen Fall, in dem das Ca. nicht in alten Tubuli oder Ausführungsgängen gelegen war, lagen sie durch reichlich dazwischen liegendes Sekret weit auseinander. Der größte Teil der Papillen füllt, in alten Tubuli oder Ausführungsgängen liegend, deren Lumen entweder total oder partiell aus und macht es sternförmig, so daß diese Lumina auf den ersten Blick wie altes P.-Gewebe oder BV. aussieht. In Wirklichkeit aber ist es ein in den alten Tubuli und Ausführungsgängen proliferierendes Ca. papilliformis, welches altes P.-Gewebe oder BV. nachahmt. Daß es sich tatsächlich um Tumor handelt, erkennt man nicht nur am gänzlichen Fehlen von P.-Steinen, sondern auch an der Ausbildung von Bimssteinformen durch Konfluenz der Zotten, ferner daran, daß bei richtiger Schnittführung diese Alveolen sehr lang sind und viele Verzweigungen abgeben und sich in diesen 3 Fällen die gleichen Krebsalveolen auch extraprostatisch finden. Daß aber diese Art von papillären Adeno-Ca. in den alten Lumina proliferiert, erkennt man im Weigert-Schnitt, wo einzelne von ihnen noch die alte Elasticahülle besitzen und in solche übergehen, die diese Hülle nicht mehr haben, wobei letzteres bei weitem überwiegt.

Hat das Ca. die ganze P. oder einen großen Teil derselben eingenommen, dann ergibt sich die größte Mannigfaltigkeit seiner Struktur, im Gegensatz zu dem sehr eintönigen Bau der ganz kleinen Krebse. Je größer und älter der Tumor wird, desto vielfältiger wird seine Struktur und alle oben beschriebenen Charaktere können in einer P. erscheinen. Man findet z. B. Gebiete, wo die Tumorzellen auffallend wasserhell sind, neben solchen, die gewöhnlich mittelhell, wie dies zumeist beim

P.-Ca. der Fall ist, dann aber auch ganz dunkelprotoplasmatische Zellen. Ferner findet sich auch in derselben P. kleinalveoläres Ca. simplex, manchmal von scirrhösem Charakter, dann Adeno-Ca. mit runden, ovalen oder ganz langen Lumina, ferner die verschiedenen Bimssteinarten und endlich, wenn auch selten, papilläre Formen.

Besonderer Mitosenreichtum wurde trotz mehrmals angewandter Heidenhainscher Eisen-Alaunreaktion nur in einem Fall beobachtet.

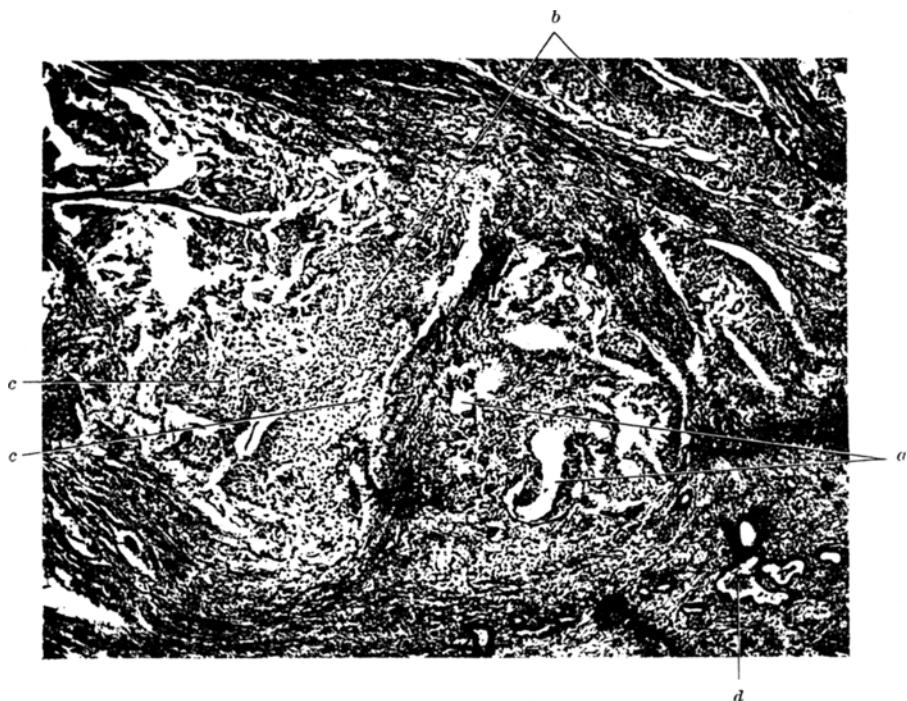


Abb. 7. Mischcarcinom der Prostata (Vergr. 49×). a Adeno-Ca., b Plattenepithel-Ca., c Schichtungskugel, d alte Tubuli.

Das Plattenepithel-Ca., ob es nun als Mischkrebs oder reines Cancroid vorkommt, ist in der P. eine große Seltenheit (*Walthard*). Wir haben nur einen einzigen Fall in unserem Material beobachtet.

Bei einem 65jährigen Mann fand sich ein apfelgroßes Ca., anscheinend vom linken P.-Seitenlappen ausgehend, mit infiltrativem Einwachsen in das umgebende Gewebe und Lymphgefäße. Ungefähr kirschgroße Metastase in der Urethra mit Einengung des Urethrallumens. Trabekel- und Divertikelblase mit eitriger Cystitis. Die P. ist ungleichmäßig stark vergrößert (7,5:7:6 cm), nur wenig härter als normal und ganz von Tumor eingenommen. Die Schnittfläche grau-weiß, homogen und feucht und von einem dicken durchsichtigen Schleim bedeckt.

Mikroskopisch erwies sich der Tumor als ein *Mischkrebs*, der aus Adeno- und Plattenepithel-Ca. besteht (Abb. 7). Ersteres (a) tritt gegen das Plattenepithel-Ca. zurück, und besteht aus kleinen bis sehr großen Alveolen, die sogar viel größer sind

als sie je im gewöhnlichen Adeno-Ca. der P. vorkommen (270—540 μ , Durchschnittsdurchm. 428 μ). Sie sind rund, oval, lang aber nur selten verzweigt und liegen unregelmäßig und dicht gedrängt in einem fast rein kollagenen Stroma. Das auskleidende Epithel ist außerordentlich mannigfaltig, nur manchmal ist es ein regelmäßiges, einschichtiges Epithel mit basalen Kernen oder Bimssteinstruktur. Der Zellcharakter ist ein ganz anderer als beim gewöhnlichen Ca., nämlich das Protoplasma viel reichlicher, dunkelrot gefärbt und nicht granuliert. Sehr häufig aber wird das Lumen von einem sehr dicken, vielschichtigen Epithel ausgekleidet, dessen Zellen, meist groß, oval, radiär gestellt, gegen das Lumen mit einer glatten sekretorischen Innenfläche abschließen. Recht häufig aber ist dieses vielschichtige Epithel mit den großen, ovalen, radiären Zellen lumenwärts von einer Schicht ganz kleiner dunkler isoprismatischer Zellen abgeschlossen. Mitten in dem hochgeschichteten Epithel liegen manchmal kleine Lumina nach Art der Bimssteinstruktur. Ferner gibt es ganz große Lumina, die mit einer dicken Epithelschicht ausgekleidet sind, in der relativ kleine, dunkle Zellen regellos in vielen Lagen übereinander liegen. Alle diese Bilder sind beim gewöhnlichen Adeno-Ca. der P. niemals vorgekommen. Stellenweise finden sich z. T. etwas dilatierte Ca.-Alveolen, die mit einem dünnen fädig geronnenen Schleim erfüllt sind.

Das Plattenepithel-Ca. liegt überall in der P. in großen oder kleinen Alveolen nebeneinander oder durchzieht in Strängen das Stroma (b). Manchmal bestehen die Alveolen aus schönen Platten, manchmal aus undifferenzierten, teilweise polygonalen, teilweise rund-ovalen oder hochprismatischen Zellen. Diese letzteren haben helles oder dunkles Protoplasma und einen großen runden Kern. Die Kerne können aber auch klein, atypisch geformt und dunkel gefärbt sein. Nicht selten findet sich eine Gruppe von Plattenepithelzellen von undifferenzierten Zellen umgeben.

Die Plattenepithelzellen besitzen reichlich dunkel gefärbtes Protoplasma und große, zum größten Teil hell gefärbte Kerne. Die Zellgrenzen sind manchmal undeutlich, oft nicht sichtbar, bald wieder sehr deutlich, und gar nicht selten sieht man interzelluläre Spalten mit deutlichen Intercellularbrücken. Oft findet sich in den Alveolen eine Basalschicht von kleinen dunklen, isoprismatischen Zellen mit einem kleinen, dunklen Kern.

Der Grad der Ausreifung des Plattenepithel-Ca. ist sehr verschieden. Sehr häufig sieht man das kleinzelige Stratum basilare und das ganze übrige Zentrum der Krebsalveolen von größeren Zellen mit reichlichem, rotem Protoplasma und lichteren, großen Kernen eingenommen, die aber noch nicht zu Stachel- und Riffzellen ausgereift sind. Solche Krebsalveolen können sehr groß sein, doch findet man nur selten in die große Epithelmasse viele Capillaren hineingewachsen, die eine Gliederung der Krebsalveolen bewirken. Auf einer etwas reiferen Stufe findet man aber auch schon typische Stachel- und Riffzellen, die oft an mehreren Stellen zu konzentrisch geschichteten Perlen angeordnet sind, die aber keine Verhornung aufweisen (Abb. 8). Ansätze zu echter Verhornung mit Keratohyalinkörnchen sind nur selten zu finden, häufiger parakeratotische kleine Hornperlen mitten in einem Krebsalveolus. In einzelnen Gebieten des Tumors aber sind zahlreiche große Krebsalveolen sehr weitgehend verhornt, und wenn an einem Teil der Peripherie des Krebsalveolus die Basazellen und die Stachel- und Riffzellen verschwunden sind, dann liegen die Hornmassen in großer Ausdehnung direkt im Bindegewebe, welches darauf mit lymphocytärem Infiltrat und oft massenhaft Fremdkörperriesenzellen reagiert.

Nur vereinzelt findet sich Lumenbildung der Plattenepithel-Ca.-Alveolen. In der Regel liegen sowohl das Plattenepithel-Ca. wie auch das Adeno-Ca. jedes für sich in eigenen Alveolen, gar nicht selten aber sind beide Epithelarten nebeneinander im selben Alveolus enthalten, wobei eine Art in die andere ohne scharfe Grenze übergeht. Der Tumor ist im beiden Kapselschichten der P. überall vorhanden,

an mehreren Stellen durchgebrochen und weit in das umgebende Gewebe gewachsen. Die Samenblasen sind besonders stark infiltriert. Das Rectum aber vollkommen frei von Tumor. Ein Schnitt durch den Blasenhals ergab, daß die Blasenmuskulatur bereits von Adeno-Ca. durchwachsen, die Schleimhaut aber noch frei von Tumor war. Sie zeigte bloß eitrige Entzündung. Die Metastase in der Urethralwand erwies sich als unreifes Ca. simplex. Perineurale und perivasculäre Lymphgefäßeinbrüche sind sehr häufig nachweisbar, teilweise aus Adeno-Ca., teilweise aus Plattenepithel-Ca. bestehend.

Stellenweise sieht man in der P. Herde von normalem P.-Gewebe, welche noch nicht von Ca. infiltriert sind. Diese zeigen fortgeschrittene entzündliche Prozesse.

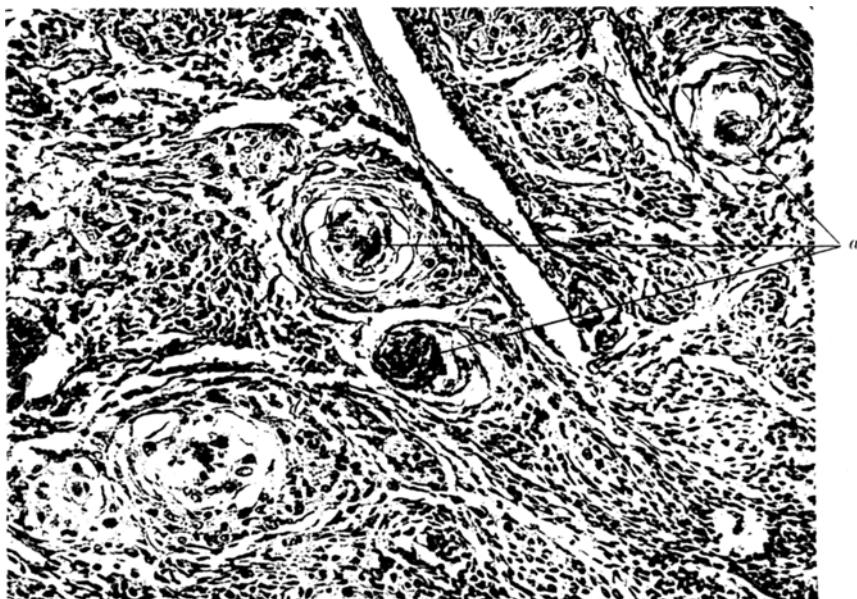


Abb. 8. Plattenepithelcarcinom mit Schichtungskugeln und beginnender Verhornung (a) (Vergr. 135×).

d. h. die Tubuli klein, geschrumpft, atrophisch, manchmal mit Eiterzellen im Lumen und massenhaft Lymphocyten im Stroma.

Wie schon der mikroskopische Charakter dieses Adeno-Ca. vom gewöhnlichen Bild des Adeno-Ca. der P. different ist, so auch darin, daß das Adeno-Ca. ebenso wie das Plattenepithel-Ca. dieses Falles absolut fettfrei ist. Degenerative Verfettung aber ist häufig und in großer Ausdehnung zu finden und auch dies ein Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen Adeno-Ca. Wenn im Zentrum eines großen Krebsalveolus Nekrose eingetreten ist, dann enthält das nekrotische Material reichlich Fetttröpfchen. Ist aber ein besonders großer Krebsalveolus nekrotisch geworden, dann liegen oft massenhaft ganz große Fetttropfen nur an der Peripherie des nekrotischen Materials, zum Zeichen, daß es sich um Fetctransport handelt, daher die Fettablagerung in der Nähe des gefäßhaltigen Stromas. Von diesem fettreichen nekrotischen Detritus wird dann das Fett in ungeheuren Massen phagocytär ins Bindegewebe verschleppt und liegt dann oft in erstaunlicher Menge in diesem, und zwar hauptsächlich in den spindeligen Bindegewebsszellen, die von Fett ganz voll sind,

weniger in den runden protoplasmareichen Phagocyten. Dieses Fett im nekrotischen Detritus und im Bindegewebe ist der Hauptsache nach einfach brechend, also Neutralfett, doch findet man im nekrotischen Detritus auch sehr spärlich doppelbrechende Krystalle, die etwas reichlicher im Bindegewebe vorhanden sind, doch treten sie auch hier sehr stark zurück.

Auch dies ist ein wichtiger Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen Adeno-Ca. der P., welches im Stroma nur selten und dann im Vergleich zum vorliegenden Fall äußerst spärlich Fett enthält. Die Ursache für diesen Unterschied ist die, daß das gewöhnliche Adeno-Ca. niemals Nekrose aufweist, deshalb auch niemals fetthaltigen Detritus, der ja die Quelle für Fettablagerung im Stroma darstellt.

Das *Stroma* des P.-Ca. entspricht dem der Vorsteherdrüse, nur tritt die Muskulatur und zum Teil auch die Elastica zurück, wobei das Bindegewebe zunimmt. In den sehr kleinen Ca., wo die Alveolen noch verhältnismäßig weit voneinander liegen, sieht man sehr deutlich, wie die Ca.-Alveolen von einem auffallenden, sehr dicken, roten, bindegewebigen Ring umgeben sind. Dies zunächst elektiv um jeden Alveolus, wobei das Stroma zwischen den Alveolen noch reichlich glatte Muskulatur enthält. Wo die Alveolen dichter gedrängt liegen, ist das Stroma schmäler, die Muskulatur fehlt, das Bindegewebe erscheint vermehrt und stellenweise, besonders im Zentrum des Tumors, besteht das Stroma aus reinem Bindegewebe. Sehr häufig wieder liegen die Ca.-Alveolen so dicht, daß zwischen ihnen ein äußerst feines, rein kollagenes Stromastreifchen zu sehen ist. Auch bei noch ganz kleinen Ca. kann die Bindegewebsvermehrung sehr vorgeschritten und das Stroma zu 80%, oft sogar über 90% von kollagener Substanz gebildet werden und Muskulatur nur an der Peripherie in größerer Menge vorhanden sein. Wie in anderen Organen überwiegt auch im Stroma des scirrhösen Ca. der P. das Bindegewebe besonders stark, so daß die Alveolen weit voneinander entfernt sind. Die Ca.-Alveolen liegen ungeordnet im Stroma, manchmal parallel zur Anordnung der Stromabündeln der P. wie auch der Tubuli, genau so oft aber senkrecht oder schräg zu diesen, so daß ihnen die Stromaanordnung der normalen P.-Tubuli fehlt.

Wie die Muskulatur, so schwindet auch die Elastica im Stroma, doch nie so vollkommen wie diese. Manchmal finden sich Elastica-hüllen von ehemaligen alten Drüsen im Ca. und stellenweise feine Fäserchen im Stroma. Die Ca.-Alveolen besitzen niemals Elasticahüllen wie die alten P.-Tubuli und dies ist im Weigert-Schnitt schon bei makroskopischer Betrachtung sehr auffallend.

10. Art des Wachstums.

Wie jedes Ca. wächst auch das P.-Ca. infiltrativ. Freilich variiert der Grad dieses Wachstums, manchmal ist er nur sehr gering, manchmal wieder sehr ausgesprochen. Vorderlappen-Ca. z. B. zeigen verhältnismäßig weniger Tendenz zu infiltrativem Wachstum als die anderer Lokalisation; sie zeigen vielmehr die Neigung, ovale oder kugelige Herde zu bilden. Infiltratives Wachstum ist auch hier immer vorhanden.

beschränkt sich aber in der Mehrzahl dieser Fälle nur auf die nächste Umgebung des Tumors und benutzt als Weg, infolge Mangels an alten Tubuli, zumeist die Lymphspalten zwischen den Stromabündeln. Im Gegensatz dazu zeigen die meisten Hinterlappen-Ca. ausgesprochen aggressives Wachstum und die Ca.-Zellen infiltrieren entweder als breite Masse oder häufiger als dünne, fingerförmige Züge die präexistenten Tubuli.

Im allgemeinen ist die Ausbreitung des Krebses eine interstitielle, d. h. wo das Ca. in normales P.-Gewebe einwächst, nimmt es in dicken Massen den ganzen Raum zwischen den normalen Tubuli ein. Viel weniger, aber doch bedeutend, ist intraalveoläres Wachstum.

Für eine kleine Anzahl (8) der Hinterlappen-Ca. war es besonders charakteristisch und deutete auf eine besondere Malignität hin, daß das Ca. nicht nur ringsherum mit Vorliebe infiltrativ ins normale P.-Gewebe hineinwuchs, sondern daß in der näheren Umgebung sehr häufig auch diskontinuierliche kleine und große Ca.-Inseln anzutreffen waren, und zwar in einigen Fällen sowohl in der P. als auch im periprostatischen Bindegewebe. Diese als nahe regionäre Metastasen aufzufassenden, diskontinuierlichen Herde waren manchmal, sowie die Peripherie des Krebses selbst, nicht vom Bau des Adeno-Ca., sondern Ca. simplex mit besonders dunkelkernigen Ca.-Zellen.

5% der Ca. zeigen, abgesehen vom infiltrativen Wachstum, auch expansives Wachstum. Dies kommt, 3 Fälle ausgenommen, nur bei Vorderlappen-Ca. vor. In allen diesen Fällen finden sich mikroskopisch im selben Schnitt neben ganz typischen, expansiv wachsenden Anteilen auch solche, wo unzweifelhaft infiltratives Wachstum bestand, so daß es sich sicher um einen expansiv wachsenden Teil eines Ca. handelt. Die vorwiegend expansiv wachsenden Knoten sind zumeist in mittelgroßen Ca. zu finden, nur einer wurde in einem kleinen Tumor beobachtet. In einem Tumor können auch mehrere solche Knoten vorhanden sein.

Das Bild solcher vor allem expansiv wachsender Knoten ist folgendes (Abb. 9.): Sie sind kugelig oder länglich, um sie herum eine in der *van Gieson*-Färbung deutlich hervortretende, konzentrisch angeordnete, bindegewebige Kapsel (*a*), welche dem alten P.-Gewebe angehört und offensichtlich durch expansives Wachstum des Knotens zu dieser Kapsel-form verdrängt und konzentrisch geschichtet wurde. Sie enthält stellenweise auch elastische Fasern. In ihrer ganzen Circumferenz ist die Kapsel von parallel zu den Kapselfasern konzentrisch angeordneten Krebsalveolen infiltriert (*b*). Das Stroma des Knotens ist ein modifiziertes P.-Stroma und typisch für Ca.: nämlich das Bindegewebe vermehrt, aber durchaus nicht rein kollagen, das Muskelgewebe vermindert, aber doch manchmal relativ recht reichlich vorhanden; von Adenom kann also keine Rede sein. Außerhalb der Kapsel setzt sich das Ca. meist in allen, manchmal aber in zwei entgegengesetzten Richtungen

fort und wächst hier sehr deutlich infiltrativ zwischen den alten Tubuli vor (c). Die Krebsalveolen zeigen hier im Gegensatz zum „intrakapsulären“ Anteil in bezug auf Form und Ordnung keine Gesetzmäßigkeit, sondern wie gewöhnlich große Unregelmäßigkeit.

In einem anderen Fall, den kleinsten ($0,6 : 0,5$ cm messenden) derartigen Tumor betreffend, war gegenüber den anderen dieser Gruppe das infiltrative Wachstum nur angedeutet und die Neigung zu expansivem Wachstum sehr groß. Der Tumor, der im allgemeinen gut begrenzt

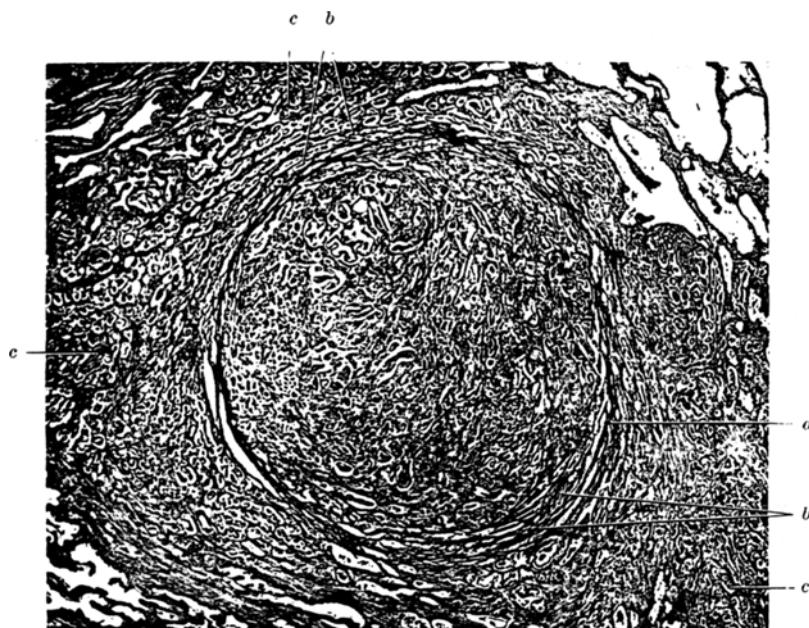


Abb. 9. Expansiv wachsender Herd eines Vorderlappen-Ca. Erklärung im Text (Vergr. 16×)

war, zeigte nur stellenweise am Tumorrande Krebsalveolen, die in fingerförmigen Zügen, manchmal in radiärer Anordnung infiltrativ in das umgebende Stroma einwuchsen. Man sah auch in einem kleinen Abstand von dem gut begrenzten Knoten parallel zu seiner Oberfläche verlaufende Ketten von Ca.-Alveolen. Manchmal lagen nur einzelne Krebsalveolen noch etwas weiter vom Tumorrande entfernt. Trotzdem bestand bereits eine perineurale Lymphangiosis carcinomatosa. Es ergibt sich somit, daß auch ein Ca. der P. eine relativ scharfe Begrenzung haben kann.

Diese expansiv wachsenden Knoten dürfen nicht mit Bildern, die sich bei carcinomatös durchwachsenen Knoten der benignen Vergrößerung (BV.) der Vorsteherdrüse finden, verwechselt werden, da sie ganz selbständige Prozesse sind und mit den letzteren gar nichts zu tun haben.

Der Beweis dafür ist folgender: Expansiv wachsende Knoten kommen in P. vor, welche keine Spur von BV. zeigen, und sind manchmal nicht kugelig, sondern ein langer Strang, was bei Knoten der BV. niemals der Fall ist.

Nun die *Deutung* für die expansiv wachsenden Knoten. Man kann annehmen, daß das Ca. im Beginn ein rein expansives Wachstum hatte und sich wie bei einem benignen Tumor eine bindegewebige Kapsel ausbildete. Später erfolgte infiltratives Wachstum, wobei die Krebsalveolen, den konzentrischen Kapselfasern folgend, ebenfalls konzentrisch angeordnet und oval gestaltet sind; erst in dem umgebenden wirr angeordneten P.-Stroma breiten sich die Krebsalveolen unregelmäßig gestaltet und ungeordnet zwischen den alten Tubuli aus.

Viel unwahrscheinlicher ist eine andere Deutung, nämlich die, daß in einem schon größeren Ca. eine Stelle desselben in eine Wucherung expansiven Charakters geraten ist und dabei die nächstgelegenen Krebsalveolen zu ovalen Formen verzogen und zu konzentrischer Anordnung gezwungen hat, nicht aber die noch weiter liegenden Krebsalveolen. Gegen diese Annahme spricht die schon beschriebene bindegewebige und zum Teil etwas Elastica führende Kapsel um den expansiven Teil.

Lokale *Wucherungsherde* wie bei anderen Ca., vor allem Leberzell-Ca., sind bei P.-Ca. sehr selten, und zwar wurden sie nur in 2 Fällen beobachtet. So sahen wir mitten im diffusen alten Ca.-Gebiet zahlreiche neue Ca.-Proliferationsherde auftreten, deren Zellen protoplasmareich und deren Kerne dunkel gefärbt sind, sich rundlich gegen das übrige Ca. begrenzen und die umgebenden nichtwuchernden Krebsalveolen zu länglicher Form komprimieren und zu konzentrischer Schichtung verdrängen, wobei aber eine Kapsel, wie wir sie bei expansiv wachsendem Ca. fanden, nicht vorhanden war.

11. Direkte Ausbreitung des Prostatacarcinoms.

A. Innerhalb der Prostata. Rich betont nachdrücklich die Neigung selbst ganz kleiner P.-Ca., die Kapsel frühzeitig zu infiltrieren. Diese Annahme konnten wir nur für die innere muskuläre Schicht bestätigen, die 204 mal (88%) von Ca. infiltriert wurde. Daß die Kapsel auch bei winzigen Ca. infiltriert werden kann, wird durch folgendes gezeigt: 35 von unseren Tumoren waren kleiner als 0,5 : 0,5 cm und darunter infiltrierten schon 28 die innere muskuläre Schicht der Kapsel (siehe auch Abb. 3).

Diese außerordentlich große Tendenz des P.-Ca., in die *muskuläre* Kapsel einzuwachsen, erscheint durch zwei Tatsachen begründet. Erstens entsteht die Mehrzahl der Ca. in demjenigen Teil des P.-Parenchyms, welcher unmittelbar unter der Kapsel liegt, und zweitens besteht diese innere Kapselschicht zumeist aus Muskulatur mit wenig Bindegewebe, noch wenigeren nur ganz dünnen Elasticafaserchen, welche locker und

parallel zueinander angeordnet sind. Elastica aber bietet dem Ca.-Wachstum die meisten Schwierigkeiten, und wo sie dick und zahlreich vorhanden ist, wächst das Ca. nur langsam weiter. Dies sieht man besonders in der Urethra, im intralobulären Septum, in den Knoten der BV. und in alten P.-Tubuli, in welchen das Ca. manchmal ein fast unüberwindliches Hindernis findet. Durch den Mangel an Elastica und Bindegewebe und die parallele Anordnung der Muskulatur findet daher das Ca. in der inneren muskulären Kapselschicht einen ausgezeichneten Boden für seine Entfaltung.

Die *äußere Kapselschicht*, welche aus Bindegewebe und mehr Elastica besteht, ist daher nicht so häufig von Ca. infiltriert. *Young* gibt an, daß sowohl bei Operationen als auch bei Sektionen eine auffallende Freiheit der äußeren Schicht der Kapsel von neoplastischer Invasion beobachtet wurde.

Unter unseren Ca. wurde diese Kapselschicht in 34% der Fälle infiltriert, und dann nur selten, bevor der Tumor eine Größe von 1 : 1 cm erreicht hat. Der kleinste Krebs, der bereits in die äußere Kapselschicht vorgewachsen war, war ein 0,4 : 0,3 cm messender im Hinterlappen.

Wo aber Ca. in der ganzen P. vorhanden war, wurde auch diese Kapselschicht jedesmal von Tumor infiltriert.

Vorderlappen-Ca. zeigen eine viel geringere Tendenz, die äußere Kapsel zu infiltrieren, als die Ca. in anderen Lappen. Während Ca. in Seitenlappen in 30% der Fälle, die Hinterlappen-Ca. in 34% diese Kapselschicht infiltrieren, wurde das Vorderlappen-Ca. nur in 15% der Fälle in dieser Kapselschicht nachgewiesen.

Das Ca. infiltriert nicht nur die Kapsel, sondern zeigt auch eine auffallende Vorliebe, ihr entlang zu wachsen, es wächst zwar tief ins P.-Parenchym hinein, doch liegt in den allermeisten Fällen der größte Durchmesser parallel zur Kapsel. Nur in ganz vereinzelten Fällen ist der Kontakt mit der Kapsel gering, d. h. der größte Durchmesser des Ca. steht senkrecht zu ihr. In mehreren Fällen lag das Ca. sogar wie eine subkapsuläre Schicht zwischen P.-Parenchym und der äußeren Kapsel. So fand sich z. B. in einem Hinterlappen Tumorgewebe, welches nur 0,7 cm ins P.-Innere hineinwuchs, nach rechts und links, d. h. parallel zur Kapsel 1,2 cm maß und von der P.-Spitze sich auf ein 3 cm langes Stück in den Hinterlappen erstreckte. Ein sehr ausgesprochenes Beispiel von ausgedehnt elektivem Wachstum des Ca. in der Kapsel ist folgendes: In der P.-Spitze nahm das Ca. den ganzen Querschnitt des Organes ein, in seiner übrigen, sehr bedeutenden Ausdehnung aber beschränkte es sich auf die Kapsel, wie man dies bei ganz kleinen, jungen Ca. zu sehen gewöhnt ist.

Diese Eigenschaft des Krebses, sich vorwiegend in der Kapsel auszubreiten, spielt bei seinem Übergreifen von einem Lappen auf den anderen eine große Rolle. In unseren 10 Fällen, in denen das Ca. bereits

in mehr als einem Lappen vorhanden war, aber noch nicht die ganze P. eingenommen hatte, hatten wir Gelegenheit, dieses Übergreifen zu studieren.

In 7 Fällen lag das Ca. zumeist im Hinterlappen und griff auf die Seitenlappen über, wobei es sich ausschließlich in und gleich unter der muskulären Kapselschicht ausdehnte. In diesen 2 Fällen war der Hinterlappen in seiner distalen Hälfte gänzlich von Ca. eingenommen und der Tumor gegen die Seitenlappen durch das elastico-fibromuskuläre Septum scharf begrenzt. An der Peripherie aber, wo sich die Septen zwischen den Lappen der anatomischen Kapsel nähern und an Dicke abnehmen, also subkapsulär, wächst der Krebs schrankenlos in den Seitenlappen hinein. In 2 weiteren Fällen lag das Ca. zumeist im Seitenlappen und wuchs auch hier elektiv subkapsulär in den Hinterlappen.

B. Außerhalb der Prostata. In nur 16% der gesamten Fälle überschritt das Ca. die P.-Grenze und wuchs in das extraprostatische Gewebe vor. Zieht man aber nur die großen Ca., nämlich die der 2. und 3. Gruppe, wo das Ca. mehr als einen Lappen oder die ganze P. einnimmt, in Betracht, so steigt der Prozentsatz auf 82. Ist die ganze P. carcinomatös, so findet man in jedem Fall Krebsalveolen auch außerhalb der Prostata.

Von Krebsen, welche noch auf *einen* Lappen beschränkt sind, durchbrachen nur 5% der Vorderlappentumoren die Kapsel, während von den Seiten- und Hinterlappen-Ca. 10% die P.-Grenze überschritten.

Bei kleinen Ca. waren Tumorzellen manchmal nur an einer Stelle außerhalb der Kapsel zu sehen, und zwar in der Nachbarschaft von die Kapsel durchsetzenden Gefäßen und Nerven. Es scheinen also die perivasculären und perineuralen Lymphwege diejenigen zu sein, auf denen das Ca. Ausbreitung findet. Bei größeren und älteren Tumoren aber kann das Ca. selbstverständlich kontinuierlich durch die Kapsel wachsen.

Manchmal kommen von weither Züge glatter Muskulatur, durchziehen das extraprostatische Fettgewebe und verbinden sich mit dem Stroma der P. auf der Vorderfläche. Die genaue Herkunft dieser Muskelzüge ist unbekannt. In sie hinein erstreckt sich manchmal bei den Fällen, wo das Ca. die ganze P. einnimmt, der Tumor weit hinaus, wobei er sich auf diese Muskelzüge fast allein beschränkt und in das Fettgewebe links und rechts nur wenig hineinwächst. Dies kann nur so erklärt werden, daß die Lymphgefäß zwischen diesen Muskelsträngen und die der P. miteinander in Verbindung stehen.

Unter den 19 Ca. fanden sich 17mal die *Samenblasen*, manchmal nur eine, meist aber beide stark infiltriert. Krebszellstränge lassen sich entlang dem Ductus deferens und dem Ductus ejaculatorii hinauf verfolgen, und zwar nicht in ihrem Lumen, welches nur in wenigen Fällen Ca.-Zellen enthält, sondern ausschließlich in der äußersten Schicht der

Muscularis oder in dem umgebenden Binde- und Fettgewebe, wird also auch hier durch die Lymphgefäßpropagiert.

Die *Urethra*, welche von zahlreichen und dicken Elasticafasern umgeben ist, ist fast immer frei von Ca. Nur in einigen wenigen Fällen enthielt die äußerste Schicht der Elastica spärlich Krebsgewebe, aber nirgends bricht es durch und die Urethralschleimhaut blieb immer frei. In 4 Fällen fand sich Ca.-Gewebe im *Colliculus seminalis*, aber auch hier war die Schleimhaut nicht betroffen. Eine unmittelbare Invasion durch die Elastica in den Colliculus wurde nicht gesehen, es dürfte sich daher in diesen Fällen wahrscheinlich um Metastasen handeln.

Nur in einem Fall konnte man Tumorgewebe jenseits des bindgewebigen Septums zwischen P. und *Rectum* finden. Es fanden sich nur wenige Krebszellnester in der Muscularis externa, noch weniger in der interna, die Schleimhaut war vollkommen frei.

12. Einbruch des Carcinoms in Lymph- und Blutgefäße.

Die wohlbekannte Häufigkeit der Fernmetastasen des P.-Ca. besonders in das Knochensystem findet in der starken Neigung dieses Tumors zur Ausbreitung in den perineuralen und perivaskulären Lymphgefäßern seine Erklärung. Wir konnten sie 150mal, das sind in 64,6% unserer Fälle, nachweisen. Die Größe des Ca. spielt wohl eine Rolle, doch nur eine geringe, da wir schon bei den allerkleinsten Ca. (Durchmesser ungefähr 0,1 : 0,1 cm) Einbruch in die Lymphgefäß fanden. Im allgemeinen kann aber gesagt werden, daß, je größer der Krebs, desto häufiger die Lymphgefäßbeteiligung ist und die ganz großen Tumoren zu 100% dieses Ergriffensein aufweisen.

Von größter Wichtigkeit ist in diesem Zusammenhang die Lokalisation des Ca. Die Krebse, welche nicht unmittelbar unter der anatomischen Kapsel der P. liegen, zeigen, unabhängig von ihrer Größe, höchstwahrscheinlich infolge Nerven- und Gefäßmangel ihrer Umgebung, keine Lymphangiosis carcinomatosa. Die subkapsulären Ca. aber infiltrieren schon frühzeitig die Muskelschicht der Kapsel, die, wie schon erwähnt, zahlreiche Gefäße und Nerven führt. Die Tumoren haben deshalb schon von Anfang an reichlich Gelegenheit, die perineuralen und perivaskulären Lymphgefäße ihrer Umgebung zu infiltrieren. In der Tat finden sich diese Lymphgefäßeinbrüche sehr reichlich am Rande des Ca. gegen die Kapsel, niemals aber gegen das P.-Parenchym.

Doch ist die Anwesenheit von Lymphgefäß allein nicht das einzige maßgebende zur Metastasierung, da sich manchmal relativ große, subkapsuläre Ca. (das größte 2 : 1,8 cm) fanden, in deren Nähe genügend Nerven und Blutgefäße vorhanden, ja sogar von Ca. umwachsen waren, ohne daß sie aber die Lymphgefäß infiltrierten.

Für die Häufigkeit der Lymphgefäßbeteiligung spielt auch die Lokalisation des Ca. in den einzelnen Lappen eine große Rolle. So haben

Vorderlappen-Ca. nicht in demselben Maße wie die übrigen Geschwülste die Eigenschaft, auf dem Lymphwege sich auszubreiten. Nur 39% der Vorderlappen-Ca. wiesen eine Lymphangiosis carcinomatosa auf, hingegen die übrigen Ca. in 70%. Auch waren bei jenen die Lymphgefäße nur vereinzelt und nicht so massig wie bei den anderen ergriffen. Hinterlappen-Ca. z. B. zeigten manchmal eine so hochgradige Neigung zu perineuraler und perivaskulärer Lymphgefäßausbreitung, daß die mikroskopischen Bilder einem künstlichen Lymphgefäßinjektionspräparat glichen.

Der Grund hierfür kann ein zweifacher sein: Erstens die Nerven- und Gefäßarmut im Vorderlappen, zweitens zeigen, wie oben erwähnt, diese Ca. eine höhere Differenzierung und eine geringere Tendenz, infiltrativ zu wachsen.

Bei den kleinen, manchmal auch bei den großen Ca., zeigen die Lymphgefäße sehr einfache Veränderungen. Es liegen nur ein oder zwei Krebsschläuche mit einschichtigem Epithel im Lymphspalt. Andere Bilder zeigen viele Krebsalveolen, welche am Querschnitt den Nerv wie eine Sichel von ein oder zwei Seiten umgreifen. Nehmen die Krebsstränge an Masse zu, dann sieht man Nervenzüge von einem Krebsmantel begleitet, der vielfach dicker ist als der Nerv selbst. Im sehr alten fortgeschrittenen Stadium der perineuralen Metastase sieht man eine große Menge Ca.-Alveolen mit Binnssteinstruktur, die eine große Gruppe bilden und von einem breiten Stroma umgeben sind, so daß sie als eine Einheit höherer Ordnung hervortreten. Im Zentrum solcher großer rundlicher Komplexe findet man den Nerv, quer oder längs getroffen, manchmal gut erhalten, zumeist aber atrophisch.

Perineurale Lymphgefäßeinbrüche finden sich häufig weit weg von dem Ca., manchmal mehrere Kubikzentimeter und nicht selten in ziemlich weit entfernten sympathischen Ganglien. Das Ca. umgibt jedoch nicht nur den Nerv in den perineuralen Lymphgefäßen, sondern infiltriert ihn auch selbst, ebenso wie auch die sympathischen Ganglien. Man sieht z. B., wie das Ca. in ein Ganglion hineinwächst, es Schritt für Schritt infiltriert und substituiert, so daß schließlich nur noch vereinzelte Ganglienzellen in der Ca.-Masse verraten, daß dies ehemals ein sympathisches Ganglion war. In derart vorgesetztem Stadium zeigt der Krebs ganz die Anordnung wie das frühere Nervengewebe, d. h. einen Strang der von Stelle zu Stelle, entsprechend dem ehemaligen Ganglion, eine dicke Anschwellung zeigt.

Perivaskuläre Lymphgefäßeinbrüche sind viel seltener als perineurale, sie treten auch später auf und sind daher bei den kleinen Ca. nicht sehr häufig zu finden.

Eine andere, seltene Art der vasculären Ausbreitung des Ca. besteht im folgenden (Abb. 10): Das Ca. wächst nicht nur in den perivaskulären Lymphspalten, sondern auch subendothelial, wobei der Krebs in das

Lumen (*d*) vorspringt und von diesem bloß durch das Endothel der Intima (*c*) getrennt ist, während die elasticahaltige (*b*) Gefäßwand außerhalb des Ca. liegt. Man kann dies in verschiedenen Stadien beobachten. So sieht man an kleinen Stellen eines sonst unveränderten Blutgefäßes, wie das Ca. die Elastica perforiert und subendothelial in die Intima gelangt, schließlich Bilder, wo das Lumen eine starke Einengung zeigt und die Intima verdickt ist, wobei der *Weigert*-Schnitt zeigt, daß Krebsalveolen (*a*) nach innen von der Elastica interna, also in der verdickten



Abb. 19. Das Ca. (*a*) hat die Elastica int. (*b*) eines Blutgefäßes durchbrochen und engt, subendothelial gelegen, das Lumen stark ein (Vergr. 162×). *c* Endothel, *d* Blutkörperchen.

Intima liegen. Die Adventitia ist natürlich reichlich von Krebsalveolen durchsetzt und man sieht auch hier, wie das Ca. die Elastica interna durchbricht und so in die Intima gelangt. Endlich kann das Gefäßlumen durch Ca.-Massen so komprimiert werden, daß es schwindet.

Nicht selten finden sich schließlich in kleinen und auch mittelgroßen Gefäßen mit gut erhaltenem Endothel Geschwulstthromben, die manchmal so groß sein können, daß sie Bimssteinstruktur zeigen.

13. Das Schicksal der alten, im Carcinom eingeschlossenen Tubuli.

Alte Tubuli, welche durch das Wachstum des Ca. passiv in dieses hineingeraten sind, kann man in mehr oder minder großer Zahl in allen Ca. nachweisen und sie deuten dadurch auf das aggressive Wachstum des Ca. hin. Zumeist finden sie sich am Rande des Tumors und entsprechen jenen Tubuli, welche noch nicht sehr lange in der Geschwulst eingeschlossen sind. Manchmal gibt es in großen und mittelgroßen Ca. ausgedehnte zentrale Gebiete, wo keine Spur von alten Tubuli

vorhanden ist, da sie durch einen der folgenden Prozesse schon verschwunden sind.

Das Schicksal der alten im Ca. eingeschlossenen Tubuli ist ein zweifaches. Erstens, — bei weitem das häufigste, — verschwinden sie durch Obliteration oder zweitens wird ihr Lumen durch intraalveolär wachsendes Ca. ausgefüllt.

Die Obliterationsprozesse sind mit den atrofischen Prozessen des alten P.-Parenchyms vergleichbar und bestehen im folgenden: Entlang der ganzen Grenze des Ca. gegen das alte P.-Parenchym findet man zuweilen die ersten Veränderungen an den alten Tubuli. Diese sind noch nicht verkleinert, das auskleidende Epithel ist in toto oder nur streckenweise desquamiert, bleibt aber in seinen normalen Verbänden und bildet manchmal einen kompletten Kreis, ist dabei noch oft hochprismatisch, die Kerne an der Basis und das Protoplasma auf der anderen Seite. Manchmal aber ist es bloß isoprismatisch und zeigt keine Nekrose. Gleichzeitig aber findet sich an der alten Stelle, dem P.-Stroma aufsitzend, eine neue einschichtige Lage stets isoprismatischer oder hochprismatischer Epithelzellen und zwischen beiden Reihen ein breites, leeres Spatium. Man findet auch Tubuli, in denen an mehreren Stellen der Circumferenz immer auf kurze Strecken eine Epithelschicht abgehoben ist, darunter schon die zweite Schicht vorhanden, und wo die Abhebung aufhört, sind beide Epithelreihen wieder vorhanden, doch ist die Zweischichtigkeit nicht deutlich. Es scheint also so zu sein, daß eine innere Zellreihe abgespalten wird, und nicht, daß das ganze Epithel verloren geht und sich dann aus einem zurückgebliebenen kleinen Rest wieder regeneriert. Es ist dies somit ein dissezierender Prozeß. Diese Veränderungen fehlen in solchen Tubuli, welche weiter außer- oder innerhalb des Ca. liegen.

Etwas weiter vom Rande des Ca. nach innen sind die alten Tubuli deutlich verkleinert und die elastische Hülle als Zeichen dieser Verkleinerung krausenförmig gefaltet. Das Epithel ist hier ausnahmslos niedrig, flach atrophisch und vor allem protoplasmaarm. Ein schönes Beispiel dafür fand sich ab und zu bei mittelgroßen Ca. In diesen Bildern waren einige Lobuli der normalen P. radiär getroffen und dadurch sah man, wie ein solcher Lobulus mit seinem distalen Ende in das Ca. hineinragte, und elektiv an diesem Ende wurden die P.-Tubuli deutlich kleiner.

Die Elasticahülle der alten Tubuli ist manchmal durch Ca. zerstört, meist aber bleibt sie, wohl manchmal stark verdünnt, als einziger Rest des alten Tubulus. Manchmal sieht man große alte Tubuli, welche zur Hälfte noch außerhalb des Ca. liegen und hier eine Elasticahülle besitzen, zur anderen Hälfte aber innerhalb des Ca. gelegen sind und hier die Elasticahülle verloren haben. Noch weiter nach innen sind die alten Tubuli ganz klein und die Elasticahülle sehr stark krausenförmig gefaltet.

Auf sie folgt eine Schicht eindringender Fibroblasten, die das Lumen quer übersetzen können. Das auskleidende Epithel atrophisch, nur an manchen Stellen vorhanden und im Lumen desquamierte, zugrundehgehende Zellen und Cholesterinkristalle.

Das Endstadium dieses obliterierenden Prozesses zeigt das Epithel ganz geschwunden, die Stelle, wo das Lumen war, von einem lockeren Bindegewebe ganz ausgefüllt. Manchmal wachsen Krebsalveolen durch die Elasticahülle und dringen in dieses zentral liegende Bindegewebe ein.



Abb. 11. Einbruch des Ca. in einen alten Tubulus (Vergr. 128×). *a* altes Epithel,
b Beginn der Bimssteinstruktur, *c* Ca.-Epithel.

Selten kommt es vor, daß die Tubuli so klein werden, daß schließlich ihr Lumen vollständig kollabiert, das auskleidende Epithel beider gegenüberliegender Wände zu einer soliden Epithelmasse verschmilzt und in diesem Zustand der vollständige Schwund beginnt. Nur bei mittleren und großen Ca. findet man Vernichtung der alten Tubuli durch intratubuläres Wachstum des Ca. (Abb. 11).

In ausgedehnten Gebieten von scirrhösem Ca. sieht man stellenweise den Einbruch des Ca. (*c*) in die alten Tubuli (*a*), wobei es einen ganz anderen Charakter, nämlich Bimssteinstruktur (*b*), annimmt. Das identische Bild ist schon vom Mamma-Ca. sehr gut bekannt.

In großen Ca. ist sehr bemerkenswert, daß fächerförmig zur Urethra konvergierende Hauptausführungsgänge ganz von Ca. eingenommen sind. Sie sind mit Ca.-Epithel ausgekleidet und das Lumen von einem bimssteinartigen Ca. ausgefüllt. Diese Erfüllung der Ausführungsgänge

mit Ca. von Bimssteinstruktur erinnert sehr lebhaft an die ganz gleichen Bilder in den Milchgängen beim Mamma-Ca. In beiden Fällen handelt es sich darum, daß das Ca. einmal in das Lumen hineingelangt und eine sehr bequeme, vorgebildete Bahn für seine Ausbreitung vorfindet.

14. Das Vorkommen von Prostatasteinen in Carcinomalveolen.

Konkremiente in P.-Ca. konnten wir nur in 3% der Fälle nachweisen. In 2 Fällen fanden sich relativ sehr häufig große vollkommen gut aus-



Abb. 12. Junger Stein mit heller Peripherie (*c*) und dunklem Zentrum (*b*) in einem Ca.-Alveolus (*a*) (Vergr. 660 \times).

gebildete geschichtete P.-Steine. Sie waren manchmal sogar von bräunlicher Farbe, was zu der Annahme berechtigte, daß es sich um alte P.-Steine handelte, die in das Ca. hineingeraten waren. In der Tat gibt es nicht selten Stellen, die dafür sprechen, daß das Ca. in alte Tubuli hineingewachsen ist. Das normale Epithel ist hier durch Ca.-Epithel ersetzt, wobei die alten Steine im Lumen verblieben. Da dieses auskleidende Ca.-Epithel proliferiert, manchmal stromalose Zotten bildet, deren Spitzen sich vereinigen, ergeben sich ringsherum im Tubulus intraepitheliale Lumina. Es findet sich daher im Zentrum nicht eine solide Epithelmasse, sondern das alte Lumen, welches durch das Ca. in mehrere Lumina zerlegt wurde, in denen sich die alten P.-Steine finden können.

In 5 anderen Fällen aber fanden sich ganz junge Steine in wirklichen Ca.-Alveolen. Diese Alveolen (Abb. 12a) waren im Tumor zentral gelegen und immer von hellem Typus, der große Sekretionsfähigkeit zeigt. Die Steine waren nirgends groß oder bräunlich wie ältere Steine. Es handelte sich nicht einfach um Sekretmassen, wie folgendes zeigt: Im Zentrum dieser Konkremente fand sich manchmal eine Gruppe nekrotischer Zellen oder einige basophile Schollen und ringsherum eine dicke Hülle einer roten homogenen Substanz mit scharfer Begrenzung, das Lumen bei weitem nicht füllend. Manchmal zeigte sich Andeutung von konzentrischer Schichtung, die an einigen Stellen sogar sehr deutlich zu sehen war. Andere Konkremente wieder bestanden aus einem konzentrisch geschichteten Gebilde, welches im Zentrum (b) ganz dunkelblau-violett war und mit scharfer Grenze in eine peripherie, hellere, rote Schicht, welche auch nach außen scharf begrenzt war, überging (Abb. 12c). Einige wieder wiesen ein hellrotes Zentrum und eine dunkelrote Peripherie auf.

Es findet sich in diesen 5 Fällen kein Anhaltspunkt dafür, daß diese P.-Steine der normalen P. angehörten und bloß in die Ca.-Alveolen hineingeraten sind.

15. Fett im Prostatacarcinom.

Die Anwesenheit von Fett in den Zellen der normalen P.-Tubuli wurde von manchen Autoren nachgewiesen (*Posner, Kinoshita, Hada u. a.*). Das Fett tritt nach *Kinoshita* und *Hada* zunächst um die Pubertätszeit auf, um dann gegen das 50. Lebensjahr an Menge abzunehmen. Es ist nach *Posner* Sekretionsprodukt, nach *Kinoshita* Stoffwechselprodukt.

Schlagenhaufer, Posner, Kinoshita u. a. haben reichlich doppelbrechende Substanzen in den Epithelzellen der P.-Ca. nachgewiesen.

In unserem Material haben wir folgendes beobachtet: Die Zellen und Lumina der alten Tubuli enthalten wohl manchmal Fett, immer aber in geringer Menge. Bei BV. fand sich Fett nur in ganz vereinzelten Fällen und dann nur spärlich, zumeist in der Spitze der papillären Excrescenzen.

Aber nur 6% der Ca. waren vollkommen fettfrei. In 31% fand sich nur ganz wenig Fett, d. h. es war in verhältnismäßig wenig Alveolen und da nur in geringer Menge vorhanden. In 20% kann man das Fett als mäßig reichlich vorhanden bezeichnen, d. h. relativ viele Alveolen enthalten Fett, manchmal in großer Menge. In 19% ist der Fettgehalt ein sehr großer und hier enthalten die Mehrzahl der Alveolen Fett, wobei die Zellen teilweise vollgestopft sind. In 24% ist der Fettgehalt ein so großer, daß alle Ca.-Zellen mit Fett vollgestopft sind. Die makroskopisch gelben Tumoren gehören natürlich den letzten 2 Gruppen an. Andererseits wurden aber einige Ca., die in der Sudanfärbung sehr viel oder massenhaft Fett zeigten, makroskopisch nicht als fettreiche oder als gelbliche Tumoren aufgefaßt.

Die Lokalisation oder Art des Ca. spielt keine wesentliche Rolle für den Fettgehalt. Auch das Alter des Patienten ist unwesentlich, es fanden sich alle oben erwähnten Gruppen in ungefähr gleicher Anzahl bei allen Altersklassen. Massenhaften Fettgehalt fand man manchmal auch bei den allerkleinsten Ca., ebenso auch in den peripher liegenden Alveolen der mittleren und ganz großen Ca., während andererseits die letzteren oft beinahe fettfrei waren. Dies läßt darauf schließen, daß der Fettgehalt der Ca. nicht auf degenerativer Verfettung beruht; denn wenn es sich um eine solche handeln würde, würde man sie am ehesten bei ganz großen Ca. suchen. Wenn aber ein riesiges Ca. fettfrei ist, ein winziges wieder enorm fettreich, so spricht dies eindeutig dafür, daß es in der Natur mancher P.-Ca. liegt, fettreich, in der Natur der anderen, fettarm oder fettlos zu sein. In fast allen Fällen lag das Fett auch im Lumen der Ca.-Alveolen, so daß man diese Eigenschaft des Ca. als einen Sekretionsvorgang bezeichnen kann, und zwar dürfte es sich wahrscheinlich um eine Steigerung der normalen Sekretion handeln.

In einer gewissen Anzahl der Fälle lag das Fett im Zellprotoplasma nur in Form von Tropfen. In der Mehrzahl dieser Fälle aber lagen Tropfen mit Krystallen gemischt, wobei bald die Tropfen, bald die Krystalle überwogen. In der Regel aber waren die Krystalle häufiger im Zentrum, während die Tropfen an der Peripherie zu finden waren. Die Tropfen sind manchmal nur ganz klein und manchmal wieder verhältnismäßig groß und können ungefähr denselben Durchmesser wie der Zellkern erreichen. Sie färben sich mit Sudan stark rot. In jenen Zellen, welche nicht total von Fett eingenommen sind, liegen die Fettkörnchen lumenwärts und nur in vereinzelten Fällen an der Zellbasis neben dem Kern. Die Krystalle haben verschiedene Formen, manchmal lang und schmal, manchmal plump und eckig. Sie sind entweder stark rot oder sehr blaß mit Sudan gefärbt und stehen mit Vorliebe radiär in den Zellen.

In 70% der fetthaltigen Ca. ist das Fett im Polarisationsmikroskop doppelbrechend und ist daher höchstwahrscheinlich als Cholesterinester anzusprechen. Die Doppelbrechung war zum größten Teil an Krystalle gebunden, doch in ungefähr einem Viertel der Fälle sah man sie in Tropfenform und in anderen wieder fand man ein unregelmäßiges rundliches oder eckiges Gebilde, wohl eine Zwischenform von Krystallen und Tropfen. Die letzteren zeigten im Polarisationsmikroskop schöne Kreuze, die in verschiedener Größe dicht nebeneinander lagen.

Die Menge der doppelbrechenden Substanzen wechselt in den einzelnen Fällen sehr stark, hängt aber in der Regel von der Menge des Fettes ab. In jenen Fällen, wo wenig oder mäßig Fett vorhanden war, war auch die Menge der doppelbrechenden Substanzen nicht groß. In den fettreichen Tumoren, wo das Fett in sehr großen Massen, und dies gewöhnlich im Zentrum des Tumors, vorlag, enthielt es viele Krystalle, dementsprechend war es vollkommen doppelbrechend. Je näher der Peri-

pheie, desto geringer die doppelbrechenden Substanzen, obwohl sie, absolut genommen, auch hier sehr bedeutend waren. An der äußeren Peripherie sind die Ca.-Alveolen ebenfalls sehr fettreich, aber das Fett ist hier nicht in toto doppelbrechend. Es scheint also so zu sein, daß die Tumoren bis zur äußeren Peripherie stark fetthaltig sein können, doch tritt zuerst Neutralfett auf und erst in den etwas älteren Tumor- teilen auch Cholesterinester.

In einer ganz kleinen Anzahl der Fälle (4) sah man Bilder, die auf einen Abtransport des Fettes vom Lumen der Krebsalveolen nach außen hinwiesen. In den Lumina fanden sich 1—3 fetthaltige Phagocyten. War nun das Lumen klein, so war es von den Phagocyten oft ganz ausgefüllt. Häufiger als im Lumen der Krebsalveolen fanden sich ganz identische fettgefüllte sudanrote Phagocyten im Stroma. Im Polarisationsmikroskop waren sie sowohl in den Alveolen als auch außerhalb derselben verschieden, bald reich an doppelbrechenden Substanzen, bald aber war das sudanrote Material nur zum geringsten Teil, manchmal überhaupt nicht, doppelbrechend.

Daß Fett in Phagocyten des Stromas bei dem manchmal enormen Vorkommen von Fett so selten anzutreffen ist, hängt wohl damit zusammen, daß das P.-Ca. gar keine Neigung zum Zerfall hat.

16. Unterschiede in der Malignität des Krebses, besonders in bezug auf seine Lokalisation.

Einige Untersucher haben verschiedene Grade der Bösartigkeit des P.-Ca. unterschieden. *Ferguson* z. B. fand 3 verschiedene Gruppen: Ein sehr malignes, welches bei jüngeren Leuten vorkommt und histologisch aus kleinen, stark anaplastischen Zellen besteht und häufig in Lymphgefäß einbricht. Eine zweite Gruppe, welche zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr auftritt, ist weniger maligne und fand sich zumeist in kleiner, fibröser P., zeigte starkes infiltratives, aggressives Wachstum, ist anaplastisch und verliert rasch seinen Adeno-Ca.-Charakter. Die dritte Gruppe ist verhältnismäßig benign, kommt bei älteren Leuten vor, tritt gleichzeitig mit BV. auf, hat einen mehr oder minder ausgesprochenen Adeno-Ca.-Bau, und es kommt erst spät zur diffusen Ausbreitung. Metastasen sind selten. *Herbst* und *Thompson* schildern auch 3 Gruppen. Eine seirrhöse, die gewöhnlich im Hinterlappen beginnt und häufig metastasiert. 2. Diese gemeinsam mit BV. im oberen Anteile des Organes auftretend. Die dritte Gruppe beinhaltet das Adeno-Ca., das die ganze P. einnimmt und nur wenig Metastasen setzt. *Moore* findet die Vorderlappen-Ca. mehr differenziert und weniger aggressiv als die Ca. der übrigen Lappen.

Im eigenen Material fanden wir keinen Unterschied zwischen Hinter- und Seitenlappen-Ca. in bezug auf den Grad ihrer Differenzierung, ihres infiltrativen Wachstums oder des Einbruches in Lymph- und Blutgefäße.

Im allgemeinen aber zeigen Vorderlappen-Ca. einen viel geringeren Grad der Malignität, unabhängig vom Alter des Patienten. Das Durchschnittsalter für Vorderlappen-Ca. ist 70 gegenüber 69,5 der Gesamtzahl der Fälle. Diese Tumoren sind alle mehr oder minder hoch differenziert, die Zellen zumeist hochprismatisch und die Alveolen gut ausgebildet (Abb. 13). Ca. simplex haben wir nie in einem auf den Vorderlappen beschränkten Ca. gesehen. In den Fällen, wo die ganze P. von Ca. eingenommen war,

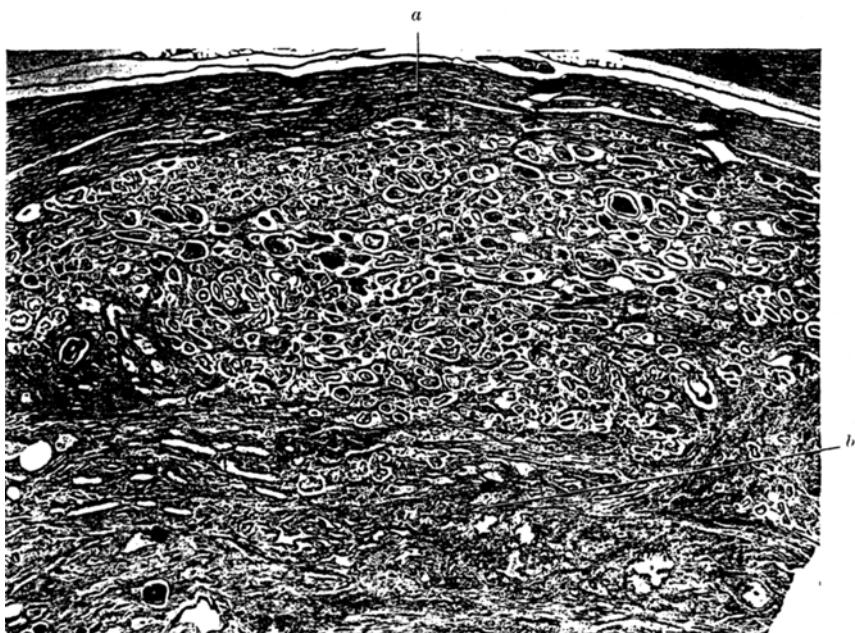


Abb. 13. Vorderlappen-Ca., hoch differenziert, nur geringes Einwachsen in die Prostatakapsel (a) und Prostataparenchym (b) (Vergr. 18×).

sieht man zuweilen Ca. simplex und anaplastisches Adeno-Ca. im Bereich des Vorderlappens, doch dürften diese vielleicht ihren Ursprung anderswo in der P. gehabt haben. Vorderlappen-Ca. werden auch nie so groß wie die übrigen, das größte war 2,1:0,9 cm. Wir haben an anderer Stelle die geringe Neigung dieser Tumoren zum infiltrativen Einwachsen in die Kapsel und vor allem in die Lymphgefäße gezeigt.

Tandler und *Zuckerkandl* und auch *Blum* und *Rubritius* haben bei den Fällen, die als BV. operiert worden waren und histologisch Ca. ergaben, beobachtet, daß, selbst wenn ein inoperables Rezidiv auftrat, Metastasen nicht nachzuweisen waren. *Blatt* hat bei seinen ähnlichen Fällen niemals Knochenmetastasen beobachtet. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß es sich hier um die relativ benignen Vorderlappen-Ca.

handelte, welche viel seltener die anatomische Kapsel der P. und noch seltener Lymphgefäße infiltrieren. Dies letztere dürfte der Grund der fehlenden Metastasierung sein.

17. Prostatakrebs und Entzündung der Vorsteherdrüse.

Nur 6% der Ca. fanden sich in der Nachbarschaft von entzündlichen Prozessen. Zieht man in Betracht, wie häufig Entzündungen in der P.

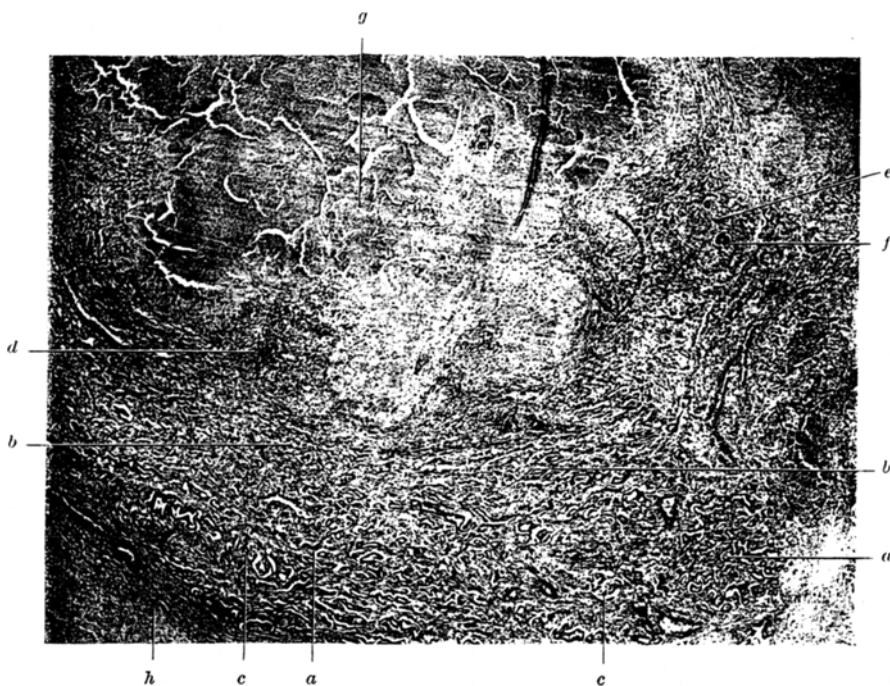


Abb. 14. Ca. und Tuberkulose (Vergr. 25×). a Ca.-Alveolen, bei b stark verkleinert, c perineuraler Lymphgefäßkrebs, d lymphocytäre Randzone, e Epitheloidzellen, f Riesenzellen, g zentrale Verkäsung, h Prostatakapsel.

vorkommen, so ist dies wohl nur ein zufälliges Zusammentreffen beider Veränderungen und es ist daher kein Grund zur Annahme, daß die Entzündung der P. ohne Atrophie des Parenchyms das Ca. verursache.

In unserem Material war die Entzündung immer eine ascendierende, als Folge einer Cystitis, die ja bei Prostatikern ungemein häufig auftritt. Das mikroskopische Bild zeigt im Lumen der Tubuli spärlich bis massenhaft Eiterzellen, Desquamation des Epithels und um die Tubuli oder im Stroma frei gelegen, einkernige Rundzellen. Obwohl das Ca. unmittelbar an das entzündliche P.-Gewebe grenzte, war es immer frei von Entzündung; es fand sich höchstens ein geringes rundzelliges Infiltrat im Stroma der Peripherie, aber niemals Eiterzellen im Lumen der

Krebsalveolen. Aus dieser Tatsache läßt sich schließen, daß das Ca. keine Verbindung durch den Ductus excretorius mit der Urethra hat.

Ca. und Tuberkulose fanden sich nur zweimal in derselben P. vergesellschaftet. In dem einen Fall waren die beiden Prozesse weit voneinander entfernt, im zweiten waren sie eng verbunden.

Es handelte sich im letzteren Fall um einen 50jährigen, der an Lungentbk. und schwerer sekundärer Tbk. des Genitaltraktes gestorben war. Die P. war fast vollständig von mehreren kleinen und großen Tuberkeln eingenommen. Nur stellenweise fanden sich zwischen diesen kleine Herde von altem Parenchym. In einem von diesen, welcher zwischen großen verkästen Tuberkeln und der Kapsel gelegen war, fand sich ein Ca. Es war 0,6:0,2 cm groß, lag subkapsulär, infiltrierte die innere Kapselschicht und wies stellenweise perineurale Metastasen auf. Das Ca. grenzte unmittelbar an den Thk.-Herd, wobei die lymphocytäre Randzone der Tuberkel in das Stroma des Krebses vorragte. Hier waren einzelne Krebsalveolen besonders klein und es kann sein, daß ein Teil des Ca. bereits durch die Tbk. zerstört war (Abb. 14).

18. Carcinom und Atrophie.

Moore hat darauf hingewiesen, daß das Ca. seines Materials mit Ausnahme von 2 Fällen, die bei BV. entstanden sind, im atrophisch veränderten Gewebe seinen Ursprung genommen hat. *D'Abreu* dagegen lehnt die Annahme, daß das Ca. im atrophischen Gewebe entstehe, ab.

Zum Studium dieser somit strittigen Frage verwendeten wir die 213 unter Gruppe 1 und 2 zusammengefaßten Ca., die das umgebende Gewebe noch nicht substituiert hatten und so ihr Verhältnis zu ihrer nächsten Umgebung deutlich zeigten. Als Atrophie haben wir nur jene Fälle bezeichnet, welche diese Veränderung ausgesprochen gezeigt haben.

Gibt es doch in der P. so viele kleine Variationen der Norm, wie niedrige isoprismatische Zellen und geringe Stromaveränderungen, die man jedoch nicht als Atrophie bezeichnen kann. Wir haben auch nur die Veränderungen, welche in der nächsten Umgebung des Ca. zu finden waren, in Betracht gezogen.

Außer der angeborenen Atrophie des Vorderlappens findet man in der P. 4 verschiedene zur Atrophie führende Prozesse, erstens die allgemein bekannte senile Atrophie, zweitens Atrophie auf entzündlicher Basis, drittens arteriosklerotische Schrumpfungsherde (lokale Atrophie) und viertens die Druckatrophie als Folge der BV.

1. Die *senile Atrophie* betrifft das hohe Alter. Die P. ist klein und hart, ausgenommen dann, wenn senile Atrophie eines Lappens und BV. der anderen Lappen gleichzeitig besteht. Mikroskopisch ist sie mehr oder minder diffus, drückt sich darin aus, daß im Stroma das Bindegewebe vermehrt, die Tubuli durchschnittlich klein und von niedrigen, isoprismatischen Zellen ausgekleidet sind, weiter auseinander liegen und die Elastica um sie nur mäßig, aber deutlich vermehrt ist. Als Endstadium dieses Prozesses findet man ein sehr stark bindegewebig vermehrtes Stroma, spärlich fibrös obliterierte Tubuli, d. h. sie besitzen eine ausgesprochen

krausenförmige Elasticahülle, kein Epithel, kein Lumen, und statt dessen findet man ein lockeres Bindegewebe.

Das Zusammentreffen dieser Veränderung mit Ca. wurde 51mal angetroffen.

2. Die *entzündliche Atrophie* ist durch folgendes charakterisiert: Im Stroma um die Tubuli findet man einen mehr oder minder breiten Mantel dicht entzündlichen Infiltrates, bestehend aus ein- und mehrkernigen Zellen. Das auskleidende Epithel dieser Tubuli ist niedrig, iso- oder hochprismatisch, protoplasmaarm und die Kerne dunkel. Manchmal findet man im Lumen massenhaft polynukleäre Leukocyten und das auskleidende Epithel stellenweise zerstört, sehr oft ausgesprochene Atrophie des tubulären Apparates, d. h. die Tubuli sehr klein, leer, das Epithel isoprismatisch und nicht höher, als der Kern groß ist.

In 7 Fällen fand sich Ca. mit diesem Prozeß eng vergesellschaftet.

3. Es gibt in der P. herdförmige Schrumpfungsherde, die wir analog den arteriosklerotischen Rindenabsumptionen der Niere ebenfalls *arteriosklerotische Schrumpfungsherde* nennen können. Sie kommen verhältnismäßig selten vor und man darf sie nicht als senile Atrophie ansprechen, da sie immer nur einzelne *peripher* liegende Lobuli betreffen. Die Tubuli sind meist einfach rundlich oder oval, pathologisch verkleinert und können so klein wie bei Ca.-Alycoolen werden, doch wachsen sie nicht infiltrativ zwischen die großen Tubuli hinein. Wenn ein atrophischer Lobulus zufällig in der nächsten Umgebung eines gesunden liegt, die atrophierenden Tubuli mit den normalen an der Peripherie beider Lobuli sich vermischen, kann infiltratives Wachstum vorgetäuscht werden. Zumeist aber gibt es eine Grenze, bei der auf der einen Seite alle Tubuli groß und auf der anderen alle klein sind. Das auskleidende Epithel besteht aus isoprismatischen, protoplasmaarmen Zellen mit verhältnismäßig großen Kernen. Eine dominierende Vermehrung des Bindegewebes ist immer festzustellen, obwohl meistens Muskulatur noch reichlich vorhanden ist. Nur in einem der vasculären Schrumpfungsherde war die Muskulatur deutlich atrophisch. Bei der Elasticafärbung haben die kleinen Tubuli eine auffallend dicke, elastische Hülle, wiewohl auch solche mit dünnerer Hülle und solche ohne Elasticavermehrung vorkommen. Dann aber liegen in dem vasculär geschrumpften Lobulus die elasticareichen Tubuli im Zentrum, als ob sie Ausführungsgänge wären, und die elasticarmen an der Peripherie. Die Ursache der vasculären Schrumpfung ist in einzelnen Fällen deutlich nachweisbar. Stellenweise findet man sogar unmittelbar neben einem vasculären Schrumpfungs-herd eine kleine oder mittelgroße Kapselarterie mit allen typischen Zeichen eines rekanalisierten Thrombus; nämlich das Lumen bindegewebig verödet und das Bindegewebe von Blutkanälchen durchzogen, daneben auch hämatogenes Pigment als Residuum des roten Thrombus.

In 6 Fällen fanden wir diese arteriosklerotischen Schrumpfungs-herde an derselben Stelle, wo auch ein kleines Ca. lag, wobei sich die Alveolen beider Veränderungen vermischten.

4. Bei der BV. wird das normale P.-Gewebe durch Wucherung nach außen gedrängt und zwischen dieser und der P.-Kapsel komprimiert. Diese Schicht von P.-Gewebe welche die BV. umgibt, ist die sog. chirurgische Kapsel der BV. Diese Kapsel läßt sich in eine innere und eine äußere Schicht unterteilen. In der inneren Schicht sind die Drüsen-alveolen durch Kompression sehr lang und schmal und konzentrisch um die BV. angeordnet, im Stroma stellenweise wenig Muskulatur und in einigen Fällen ein lymphocytäres Infiltrat, bald locker und diffus im Stroma, bald auffallend den Tubuli anliegend. Hyperämie besteht gleichfalls. In der äußeren Schicht nimmt die Abplattung und konzentrische Anordnung der Tubuli peripherwärts ab. In der Mehrzahl der Fälle sind hier sehr auffallende Obliterationsvorgänge der alten P.-Tubuli, welche auf Druckatrophie zurückgehen.

Von 16 Seitenlappen-Ca. waren 14 mit BV. vergesellschaftet und in derartig atrophischem P.-Gewebe gelegen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß in unserem Material 78 Ca. (36,6%) eng an atrophische Veränderungen des P.-Gewebes irgendwelcher Genese gebunden waren. Es kann daher sein, daß das Ca. mit diesen atrophischen Veränderungen in ursächlichem Zusammenhang steht. Einen sicheren Beweis dafür konnten wir jedoch nicht erbringen.

Wenn wir die Gesamtzahl unserer Ca. überblicken, können wir feststellen, daß ungefähr ein Drittel derselben in der Umgebung von pathologisch-atrophischen Veränderungen der alten Tubuli, ungefähr ein Drittel der Fälle in sog. angeboren-atrophischen Vorderlappenteilen ihren Ursprung genommen haben. In einem Drittel der Fälle jedoch konnten keine ausgesprochenen atrophischen Veränderungen gefunden werden.

19. Prostatakrebs im Zusammenhang mit benigner Vergrößerung (BV.) der Vorsteherdrüse.

Im Jahre 1898 veröffentlichten *Alburran* und *Halle* eine Arbeit, in welcher sie 12mal unter benignen vergrößerten P. Epithelveränderungen fanden, welche sie für verschiedene Grade carcinomatöser Degeneration hielten. Seit damals haben andere die maligne Entartung der BV. als ein nicht seltenes Ereignis beschrieben (*von Illyes* 2,5%, *Hryntschak* 3%, in weiteren 7% findet er präcanceröse Bilder, *Bruni* 4—4,5%, *Mingazizin* 4% und nach einer Zusammenstellung von anderen Autoren 8%, *Wade* 10,4%, *Dossot* 11,6% und *Moullin* 25% usw.). Manche von diesen wollen zwischen BV. und Ca. Übergangsbilder nachgewiesen haben, während für andere die Anwesenheit von BV. und Ca. in derselben P. schon als Beweis für diese Annahme genügte.

Diese Angaben sind von anderer Seite stark angegriffen worden. Diese Untersucher behaupten, daß das P.-Ca. in einer gutartig vergrößerten P. wohl vorkommen kann, daß es aber 2 verschiedene, voneinander unabhängige Krankheiten sind und das Ca. von den eigentlichen P.-Drüsen und nicht von den Drüsen der BV. ausgeht. Da beide Prozesse im höheren Alter häufiger vorkommen, sei es nicht auffallend, daß sie in derselben P. gemeinsam gefunden werden. Manche geben ferner zu, daß ein auf einen Knollen der BV. beschränktes Ca. eine große Rarität ist. *Geraghty* gibt an, wie die Untersuchung mehrerer hundert P. zeigte, daß das Ca. niemals im gutartig vergrößerten P.-Lappen gefunden wurde, außer wenn er durch ein Ca. des Hinterlappens infiltriert worden war. *Hunt* sagt, daß die Erfahrung dies gewöhnlich bestätige. *Shaw* berichtet über 1000 operierte P., in denen er nur 2mal Ca. in einem Knollen der BV. fand. Er fügt aber hinzu, daß nach genauer Untersuchung kein Beweis von einem Übergang von Drüsen der BV. in Ca. nachzuweisen war. *Moore*, der unter 52 Ca. 2 in BV. gefunden hat, fand keinen überzeugenden Beweis dafür, daß es aus degenerierten Zellen der BV. hervorgegangen ist.

Die lückenlosen Übergänge der BV. zu Ca. sind auch nicht überall angenommen. So schreibt *Kaufmann* z. B., daß man diese etwas skeptisch beurteilen müsse. *r. Frisch* berichtet, „daß man mit der Deutung derartiger mikroskopischer Bilder an Schnitten der hypertrofischen P. sehr vorsichtig sein müsse und Täuschungen dabei sehr leicht unterlaufen können“. *Muir* glaubt, daß einige von diesen Stellen nicht aus exzessiver Epithelproliferation, sondern exzessiver Wucherung des periacinösen fibrösen Gewebes resultieren. *Bumpus* berichtet, daß andere Untersucher in zweifellos benignem Gewebe ähnliche Zellmassen gefunden haben, so daß diese „Übergangstheorie“ bezweifelt wird. Auch *Rothschild* war nicht vollkommen von diesen Bildern überzeugt.

Die Annahme, daß die BV. der P. zu Ca. führt, wurde fast ausschließlich von denjenigen Untersuchern geäußert, welche mit operativ gewonnenem Material gearbeitet hatten. Ferner wurde das Ca. von den meisten Untersuchern am Rand des enukleierten Knollens gefunden, während es bei anderen nicht klar hervorgeht, ob es randständig oder zentral in der BV. gelegen war. Nur wenige berichten über ein Ca., das ganz innerhalb eines Knollens der BV. lag und total von ihr eingeschlossen war (*Kümmel*, *Shaw*, *Bugbee*). Da aber nicht immer Serienschnitte gemacht worden waren, ist es wohl möglich, daß das Ca. an irgendeine Stelle in den Knollen eingewuchert ist und durch den Schnitt tangential getroffen wurde, so daß das Ca. nur scheinbar mitten in einem Knollen der BV. entstanden war.

Deshalb glauben wir mit *Moore*, *Hunt* u. a., daß die Verwendung operativ gewonnenen Materials für die Entscheidung dieser Frage nicht ausreichend ist, da man bei solchen unvollständigen Präparaten über die Veränderungen in dem zurückgelassenen P.-Anteil nichts aussagen kann. Nur bei Betrachtung der ganzen P. in Serien oder Stufenserien kann die Frage, ob das Ca. in BV. relativ häufig oder überhaupt aus den Zellen derselben entsteht, gelöst werden.

In unserem Material fanden wir unter 1040 Fällen 526 mit einer BV. In *keinem* dieser 526 Fälle haben wir ein auf einen Knollen der BV. beschränktes Ca. beobachtet. Zwar fand sich in 14 Fällen Krebsgewebe innerhalb der Knoten der BV. In jedem Fall aber lehrte die Durchmusterung der Stufenserie, daß Krebsgewebe nicht nur innerhalb der BV.-Knoten, sondern auch außerhalb dieser gelegen war und auch unmittelbar unter der anatomischen Kapsel der Vorsteherdrüse sich fand. Überdies war in keinem dieser Fälle der Ca.-Anteil innerhalb des Knotens größer als außerhalb desselben, vielmehr lag das Gegenteilige vor, und das subkapsuläre P.-Gewebe war immer gänzlich von dichtstehenden Krebsalveolen eingenommen. Es gab keinen Unterschied zwischen dem Charakter des Krebses inner- oder außerhalb der BV. Die Knollen, welche von Ca. durchsetzt waren, lagen überdies immer an der Peripherie der BV.

Kurz zusammengefaßt haben wir in unserem Material keinen morphologischen Anhaltspunkt für die Annahme gefunden, daß das Ca. als Entartung der BV. entsteht, sondern im Gegenteil, in unserem Material ist der Krebs immer von den eigentlichen P.-Drüsen ausgegangen und hat erst später auf die BV. übergegriffen.

Zum besseren Verständnis dieses Übergreifens und des Verhältnisses des Krebses zur BV. wollen wir hier nur kurz darauf hinweisen, daß die Knoten der BV. ringsum von Streifen alten P.-Gewebes begrenzt sind. Diese Streifen zeigen auffallende Symptome von Kompression durch die BV., wobei 2 Schichten unterschieden werden können. Die der BV. näherliegende innere Schicht ist durch folgendes charakterisiert: Das Stroma ist hier besonders reich an Bindegewebe und Elastica und sehr arm an Muskulatur. Das Parenchym ist auf sehr spärliche, parallel konzentrische, in progressivem Schwund begriffene Tubuli reduziert, also Druckatrophie und Druckanämie als Ursache für die Atrophie des alten, fast bis auf das Stroma reduzierten P.-Gewebes.

Die äußere Schicht ist durch folgendes gekennzeichnet: Das Stroma enthält noch sehr reichlich glatte Muskelbündel, welche aber entgegen der Norm durchwegs parallel konzentrisch um die BV. angeordnet sind. Alte P.-Tubuli sind noch vorhanden, stellenweise reichlich, stellenweise in fortgeschrittenem Schwund, überall aber ebenfalls durch Kompression parallel konzentrisch angeordnet. Diese oben geschilderten 2 Schichten bilden die sog. chirurgische Kapsel der BV., die immer deutlich im Seitenlappen zu sehen ist, weniger deutlich und viel dünner im Vorderlappen vorkommt und hier sogar manchmal fehlt.

Es ist für die kleinen, also beginnenden Seitenlappen-Ca., wenn sie mit BV. vergesellschaftet sind, charakteristisch, daß sie ganz streng in der äußeren, noch parenchymreichen Schicht der chirurgischen Kapsel gelegen sind. Sie haben, plastisch gedacht, eine platte, ovale Form, weil sie im Beginn auf diese Schicht beschränkt bleiben. In dieser Schicht vergrößert sich das Ca. durch infiltratives Wachstum und es ist zu

bemerken, daß die Muskelschicht die Wachstumsrichtung der Krebsalveolen diktiert, d. h. man sieht hier deutlich am Rande des Tumors die Ca.-Alveolen länglich angeordnet, parallel zwischen denen dieser Schicht konzentrischen und parallel liegenden Muskelbündeln verlaufen, so daß der Krebs sich hauptsächlich schalenförmig parallel zur anatomischen Kapsel ausbreitet. Da das infiltrative Wachstum gegen die vorwiegend bindegewebige innere Schicht, d. h. zentripetal gegen die BV. fast gar nicht erfolgt, hat sicher seinen Grund darin, daß hier das Stroma sehr derb fibrös und infolge der Kompression durch die BV. auch druckanämisch ist. Es sind also die allerkleinsten Ca. von der BV. durch die innere Schicht der chirurgischen Kapsel getrennt.

Wird der Tumor aber größer, wird endlich auch die innere Schicht der chirurgischen Kapsel durchwachsen und der Krebs erreicht die fibro-elastische Kapselschicht der Knollen der BV. Wo nun das Tumorgewebe an diese Kapsel anstößt, erscheint es wiederum schalenförmig angeordnet. Es findet hier ein anscheinend fast unüberwindliches Hindernis und durchsetzt gewöhnlich die Kapsel nicht, sondern liegt um sie herum. So konnten wir in mehreren Fällen einen sichelförmigen Krebsmantel um einen Knollen der BV. finden (Abb. 15).

In einer gewissen Anzahl der Fälle durchbricht schließlich das Ca. die Kapsel und wächst nun schrankenlos in den Knollen hinein. In manchen Fällen sieht man besonders gut, wie die fibro-elastische Kapsel der BV. an einer Stelle plötzlich von Ca. durchbrochen wird und entlang dieser sich sowohl inner- als auch außerhalb ausbreitet. Es ist charakteristisch, daß das Ca. nicht etwa gleich den ganzen Knollen infiltriert, d. h. überall zwischen die Tubuli hineinwächst, sondern doch in kompakter Masse vorrückt. Manchmal hat diese Masse eine scharfe Spitze und man kann sich sehr leicht vorstellen, daß sie, wenn tangential getroffen, den Anschein erweckt, mitten im Knollen entstanden zu sein. Dieser ist manchmal nur bis zu einem Viertel oder bis zur Hälfte von Ca. eingenommen, während der andere Teil noch frei von Ca. ist. Der Übergang besteht natürlich in infiltrativem Wachstum, doch ist dieses nie so ausgesprochen, wie es in normalem P.-Gewebe sehr oft zu sein pflegt.

Andere Knollen sind total von Ca. eingenommen. Der Beweis dafür, daß es sich um einen substituierten Knoten der BV. handelt, liegt darin, daß die fibro-elastische Kapsel noch erhalten ist und sich in der nächsten Nähe gleich große und gleich gestaltete Knollen finden.

Ein Beweis, daß das Ca. nur schwer die fibro-elastische Kapsel durchdringt, ist folgendes: In einer P., die durch und durch von Ca. infiltriert war, fanden sich einzelne Knollen der BV., die von Tumorgewebe total eingeschlossen waren, der Krebs hatte aber die Kapsel nicht durchwachsen und die innerhalb des Knollens liegenden Tubuli der BV. waren vollkommen frei von Ca.

Da, wie oben erwähnt, im Vorderlappen die chirurgische Kapsel der BV. häufig fehlt und, wenn vorhanden, nur undeutlich entwickelt ist, fehlt hier für das Einwachsen des Ca. das Hindernis, so daß hier die BV. schon frühzeitig von Ca. infiltriert wird (Abb. 16).



Abb. 15. *a* äußere fibröse Prostatakapsel, welche frei von Ca. ist; *b* innere, muskuläre von Ca. infiltrierte Prostatakapsel; *c* Ca. im alten, druckatrophischen Prostatagewebe (sog. chir. Kapsel); *d* Kapsel der BV.; *e* BV. (Vergr. $9\frac{1}{2} \times$).

Wird daher bei solchen Fällen unter der Annahme von BV. operiert, so erfolgt die Ablösung nicht in der sog. chirurgischen Kapsel der BV., sondern in der hier sehr dicken Schicht der eigentlichen P.-Kapsel, so daß bei dieser Gelegenheit das subkapsulär entstandene Ca. mitentfernt wird. Wird aber diese Ablösung nicht in den äußersten Fasern der muskulären Schicht ausgeführt, so bleibt ein Teil des Ca. zurück und es kommt zum Rezidiv.

Nicht selten findet man in der Literatur Fälle, wo nach Enucleation der BV. ein „Krebsrezidiv“ in der Narbe auftritt (*Tandler* und *Zucker-*

kandl, Blatt, Hunt, Mingazzini u. a.). Dies ist natürlich kein Beweis dafür, daß die BV., wie manche annehmen, sich in Ca. umwandelt, auch dann nicht, wenn Ca. im operativ entfernten Teil gefunden worden ist.



Abb. 16. *a* subcapsuläres Vorderlappen-Ca., *b* Prostatakapsel, *c* BV., *d* Einwachsen des Ca. in BV. (Vergr. 20×).

Es ist nach dem Gesagten viel eher anzunehmen, daß das Ca. aus den druckatrophischen eigentlichen P.-Drüsen hervorgegangen ist und schon auf die gleichzeitig vorkommende BV. übergegriffen hat. Entweder wurde bei der gewöhnlichen suprapubischen Operation dieser, altes Krebsgewebe enthaltende P.-Anteil zurückgelassen und das Ca. wächst weiter und wird früher oder später klinisch manifest, oder aber das Ca. lag im Hinterlappen, der bei der Operation nicht entfernt wurde.

Diese Ca., welche nach der Enucleation in der Narbe des benignen vergrößerten Anteiles auftreten, können in 3 Gruppen eingeteilt werden:

1. Solche, die sich bei der histologischen Untersuchung des entfernten Materials als Ca. erwiesen und bei denen es nach einigen Monaten oder Jahren nach der Operation zu Rezidiven in der P. kommt. Es handelt sich hier um die unvollständige Entfernung eines P.-Krebses, daher die Mehrzahl der gefundenen Ca. im operativ gewonnenen Material randständig. 2. Jene Fälle, in denen die histologische Untersuchung nach der Operation kein Ca. zeigt, aber wenige Monate oder Jahre später wird entweder klinisch oder bei der Obduktion ein Ca. im P.-Bett gefunden. Da zwischen der Enucleation und Manifestation des Tumors eine verhältnismäßig kurze Zeit liegt, handelt es sich wohl um Ca., welches schon zur Zeit der Operation vorhanden war, aber damals noch nicht auf den enukleierten Teil der BV. übergegriffen hat. 3. Eine viel seltener vorkommende Gruppe, zu der jene Fälle gezählt werden, in denen der operativ entfernte Teil histologisch negativ ist, aber mehrere Jahre später ein Ca. auftritt. *Mingazzini* berichtet über 2 solche Fälle, in einem wurde 5 Jahre, im 2. 10 Jahre, und bei *Hunt* 18 Jahre nach der „Prostatektomie“ ein Ca. festgestellt. In diesen Fällen handelt es sich wegen der langen Zwischenzeit um ein Ca., das sich erst nach der Operation entwickelt hat.

Unter unserem Material hatten wir Gelegenheit, 7 nach der Operation zurückgelassene P.-Kapseln zu studieren. In 3 davon haben wir Ca. gefunden.

Im ersten Fall handelte es sich um einen 57jährigen Patienten, bei dem 4 Tage vor dem Tod rechts ein überkirschengroßes und links ein linsengroßes „Adenom“ operativ entfernt worden war. Die Geschwülste waren schlecht enukleierbar gewesen. Eine P.-Kapsel, welche 5 cm lang und 2 cm dick war, wurde bei der Obduktion entnommen. Reste der BV. nicht nachweisbar, wohl aber fand sich im Bereich des linken Vorderlappens ein 1,5:1:1,4 cm großes subkapsuläres, hochdifferenziertes Adeno-Ca., welches sich bis zur Operationsgrenze ausdehnte. Ein zweites, 0,5:0,3 cm großes fand sich im rechten Hinterlappen. In den uns vom operativen Material überlassenen Schnitten sah man, daß das Ca. randständig in dem enukleierten Teil lag, zwischen den Tubuli der BV. hineinwuchs und genau denselben hochdifferenzierten Charakter wie der subkapsuläre zurückgelassene Teil aufwies. Es handelte sich also in diesem Falle um ein subkapsuläres Vorderlappen-Ca., das auf die BV. schon übergegriffen hatte und bei der Enucleation derselben unvollständig entfernt wurde, was schon an den Schwierigkeiten bei der Operation erkennbar war. Außerdem findet sich noch ein zweites Ca. im Hinterlappen, welches bei weitem die Operationsgrenze nicht erreicht hatte.

Im zweiten Fall handelte es sich um einen 73jährigen Mann. 4 Wochen vor dem Tode wurde ein 95 g schweres „Adenom“ entfernt. In der 4,5:5:2 cm großen bei der Operation zurückgelassenen Kapsel fand sich im rechten Hinterlappen ein winziges, 0,2:0,1 cm großes subkapsuläres Ca. Die übrige P. zeigte starke Atrophie der Tubuli, keine Reste von BV. oder Krebsgewebe im Bereich des Operationsbettes. Eine nachträgliche Untersuchung des enukleierten Knotens zeigte am Rand desselben einen stark prominierenden, 0,9:0,7 cm großen Knollen, welcher sich mikroskopisch als ein sehr hochdifferenziertes Ca. erwies, welches durch ein manchmal dünnes, manchmal dickes fibro-elastisches Septum von der BV. getrennt war.

Es handelte sich hier also um ein operativ vollständig entferntes Ca., welches wegen seines hochdifferenzierten Charakters, mangels an infiltrativem Wachstum

und Tubuliarmut des umgebenden Gewebes höchstwahrscheinlich ein Vorderlappen-Ca. war. Daneben fand sich ein zweites beginnendes Ca. im Hinterlappen, welches gar nicht im Operationsbereich gelegen war.

Im dritten Fall handelte es sich um einen 77jährigen Mann, dem 8 Tage vor dem Tode 3 ungefähr granatapfelgroße, 25 g wiegende „Adenome“ entfernt worden waren. Die Schnittfläche derselben knotig faserig, nirgends Anzeichen von Malignität.

Die zurückgebliebene P. maß 5:5,5:4 cm und im rechten Hinterlappen fand sich ein 1,3:0,9:0,8 cm großes subkapsuläres Ca., welches die Operationsgrenze nicht erreicht hatte.

Aus dem eben Gesagten geht hervor, daß wir in unserem Material keinerlei Anhaltspunkte dafür gefunden haben, daß aus einer BV. ein Ca. der Vorsteherdrüse sich entwickeln könnte.

Wesentlich schwieriger ist die Beantwortung der Frage, ob sich ganz allgemein in Vorsteherdrüsen mit BV. häufiger Ca. findet als ohne diese. Um diese Frage zu entscheiden, haben wir unsere Fälle in 2 Gruppen geteilt, und zwar in solche mit BV. und solche ohne BV. (s. Tabelle I). In beiden Gruppen kam Krebs der Vorsteherdrüse zur Beobachtung: Unter 514 Fällen ohne BV. fanden sich 71 Ca., unter 526 Fällen mit BV. 120 Ca. Dies entspricht einem Prozentsatz von 13,8. bzw. 22,8, was einen Unterschied von 9% ergibt. Dieser Unterschied bleibt jedoch unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers und der erlaubten Schwankung der ermittelten Perzentzahlen *nicht* bestehen: bedeutet also *keine* mathematisch gesicherte Differenz.

Berücksichtigt man auch nur die Fälle über 60 Jahre, in welcher Altersklasse die BV. wesentlich häufiger ist, so ist das Ergebnis ein gleichartiges: Unter 195 Fällen über 60 Jahre ohne BV. fanden wir 51mal Ca., was einem Hundertsatz von 26,2 entspricht. Unter 442 Fällen über 60 Jahren mit BV. fanden sich 108 Fälle mit Ca., was einem Prozentsatz von 24,4 entspricht. In dieser Gruppe besteht unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers und der erlaubten Schwankung ebenfalls kein effektiver Unterschied, so daß man auch in dieser Altersgruppe keineswegs zwischen dem Vorhandensein einer BV. und einem Krebs der Vorsteherdrüse einen ursächlichen Zusammenhang feststellen kann.

20. Sekundäres Prostatacarcinom.

Sekundäre Ca. der P. bei entfernt gelegener Primärgeschwulst sind nach *Kaufmann* außerordentlich selten und auch diese wenigen mitgeteilten Fälle sind, wie er hinzufügt, mit großer Zurückhaltung aufzunehmen. *Wyss* berichtet 1866 über 4 Fälle von derartigen Metastasen, die er aus der Literatur zusammengestellt hat. Darunter waren 3mal die Primär-Ca. im Magen, das 4. Mal in der Dura mater.

Caulk und *Bonn-Itt* veröffentlichten einen Fall von primärem Magenkrebss mit einer Metastase in der P. und 2 weitere Fälle von Magenkrebss mit Verdacht auf P.-Metastasen. Da aber die beiden Fälle nicht zur Obduktion kamen, können sie nicht mitgerechnet werden.

In unseren 1040 P. haben wir 2 metastatische Ca. gefunden. In einem Fall war außer dem sekundären Ca. auch ein ganz typischer Primärkrebs vorhanden, welcher nicht mit der Metastase zu verwechseln war.

Im ersten Fall handelte es sich um einen 81jährigen Mann, gestorben an einem exulcerierten Ca. des Magens und einem solchen im mittleren und einem kleineren im unteren Oesophagusdrittel. Die P. war 3,5:3,5:3 cm groß und von normaler Konsistenz. An der Peripherie des rechten Seitenlappens und im rechten Anteil des Hinterlappens fand sich ein 1,6:1,2:1 cm großer ovaler Herd, ganz nach Art einer Metastase, d. h. scharf begrenzt, auf der Schnittfläche vorspringend, von auffallend weicher Konsistenz.

Das mikroskopische Bild ist in keiner Weise dem des P.-Krebses ähnlich. Der Tumor ist wohl überwiegend Adeno-Ca., fetthaltig, manchmal mit schöner Bimssteinstruktur, die Zellen enthalten aber zum größten Teil einen großen, leeren, kugeligen Raum und das Protoplasma und der Kern sind zur äußersten Peripherie gedrängt. Diese Siegelringzellen, welche bei P.-Ca. niemals vorkommen, die auffallend wenigen alten Tubuli im Ca. und der Mangel an infiltrativem Wachstum sowohl als auch die Stromaarmut sprechen eindeutig dafür, daß es sich hier um eine Metastase und nicht um primären P.-Krebs handelt.

Im zweiten Fall handelte es sich ebenfalls um eine Metastase eines Magen-Ca. Bei der Obduktion eines 68jährigen Mannes fand sich der Magen von der Kardia bis zum Pylorus ganz von Ca. infiltrans eingenommen, mit Krebsaussaat am Peritoneum, besonders im Cavum Douglasii. Die P. war durch eine dicke Masse von hartem, fibrösem Gewebe fast total eingeschlossen und mit dem benachbarten Gewebe fest verbunden. Die Schnittfläche grau-weiß-bläulich, deutliches Knirschen beim Schneiden.

Im mikroskopischen Bild sieht man zwischen den Bündeln der glatten und quergestreiften Muskulatur außerhalb der P. und ebenso auch im fibro-muskulären Stroma derselben schmale lange Züge eines neugebildeten Bindegewebstromas, in dem Ca-Zellen in der Regel ganz fehlen und nur selten in kleinen soliden Gruppen nachweisbar sind, die gar nicht Epithelcharakter haben, sondern regellos nebeneinander liegen und relativ große Kerne mit reichlich Protoplasma besitzen. Das neugebildete, bindegewebige Stroma hat folgenden Bau: Es enthält reichlich Bindegewebzellen mit hellen großen Kernen und Kernkörperchen ohne sichtbares Protoplasma. Ferner einzelne eingestreute kleine, dunkle, runde Zellen, die aber eher Plasmazellen als Lymphocyten sind, da sie ein ausgebildetes Protoplasma besitzen. Das kollagene Bindegewebe ist relativ spärlich und locker, bildet aber in der von Gieson-Färbung ein engmaschiges Netz, in dem die genannten Zellen liegen. Auch neugebildete Elastica in ganz unregelmäßiger Anordnung ist manchmal in diesem Stroma enthalten.

Im linken Anteil des P.-Hinterlappens, vorne neben der Spitze, sitzt ein 1,4:0,8 cm großes, typisches, subkapsuläres Adeno-Ca. neben dem oben beschriebenen Tumor. Es besteht aus kleinen, dicht gedrängten Alveolen, die mit iso- bis hochprismatischen, hellen, fetthaltigen Zellen ausgekleidet sind. Nicht selten bildet es Bimssteinformen. Der Tumor wächst ausgesprochen in das P.-Parenchym und in die perineurale und perivasculäre Lymphspalten ein.

Die Deutung dieses Falles ist zweifellos die folgende: Es liegt ein typisches, primäres, subkapsuläres Adeno-Ca. vor. Außerdem eine von einer *Douglas*-Metastase des Magen-Ca. ausgehende carcinomatöse Infiltration sowohl der Rectummuskulatur des ganzen periproktalen Gewebes als auch des P.-Parenchyms. Der Charakter dieses metastatischen Ca. stimmt ganz mit dem von *Konjetzny* beschriebenen Ca.

fibrosum des Magens überein, welches mikroskopisch eine besondere Form des infiltrierenden Magen-Ca. darstellt.

Diese 2 Fälle ergeben somit, daß besonders bei Magenkrebss, wenn auch selten, Ca.-Metastasen in der P. vorkommen können.

Zusammenfassung.

Unter 1040 fortlaufend untersuchten Vorsteherdrüsen von Männern im Alter von 20 bis über 90 Jahren fanden sich 191 Carcinome, was einer *allgemeinen Häufigkeit* des Vorsteherdrüsencrebsses von 18,4% entspricht; doch steigt dieser Hundertsatz im höheren Lebensalter. *Sitz* des Prostatacarcinoms ist in etwa 60% der Hinterlappen der Drüse, der Mittellappen ist sehr selten Ausgangspunkt des Carcinoms. Etwa 30% der Krebse finden sich an der Vorderfläche der Vorsteherdrüse, und zwar zumeist an den beiden Seiten des Vorderlappens. Allen diesen Lokalisationen ist gemeinsam, daß die *distalen* Anteile dieser Lappen öfter betroffen werden als die proximalen und daß die subkapsulären, peripheren Bezirke der Vorsteherdrüse in 98,5% der Fälle Ausgangspunkt der Krebse sind. Was den *histologischen Charakter* anlangt, so ist am häufigsten das Adenocarcinom, welche Art auch den allerkleinsten Krebsen zugrunde liegt. Daneben sieht man kleinalveolare und seirrhöse Formen in Krebsen, die etwas größere Ausdehnung erreichen und schließlich das Bild des Carcinoma simplex, das fast 80% der großen Prostatakrebs umfaßt. In Adenocarcinomen kommt ungemein häufig sog. „Bimsteinstruktur“ des Epithels vor, analog wie in Mammakrebsen. Pflasterepithelkrebs sind sehr selten, nur einmal ist die Kombination eines solchen mit einem Adenocarcinom beobachtet worden. Was das *Verhalten zur Umgebung* anlangt, so kommt neben typischem infiltrierendem Wachstum (in 5%) vorwiegend bei Vorderlappenkrebsen auch expansives Wachstum vor. Infiltration der *inneren Kapselschicht* ist außerordentlich häufig (88%) und unabhängig von der Größe des Krebses, viel seltener wird auch die *äußere Kapselschicht* ergriffen (34%) und nur bei größeren Carcinomen. *Außerhalb der Prostata* ist Krebsgewebe in unseren Fällen nur in 16% nachweisbar gewesen, also relativ selten. Zieht man nur die größeren Carcinome in Betracht, so erhöht sich dieser Hundertsatz jedoch auf 82. *Einbruch in Blut- und Lymphgefäß* ist ungemein häufig (64%), wobei die Größe der Carcinome keine Rolle spielt, wohl aber ihre Lage: Fern von der Kapsel des Organs befindliche führen erst spät zur Lymphangiosis carcinomatosa, ebenso Vorderlappenkrebs, die sich auch in ihrem sonstigen anatomischen Verhalten als weniger maligne erweisen. *Konkremente* sind nur in 5 Fällen im Carcinom nachweisbar gewesen, hingegen sehr häufig *Fettstoffe*, die vielfach Doppelbrechung zeigen. Ein Zusammenhang zwischen *Entzündungen* der Prostata und Krebs derselben ergibt sich aus unserem Materiale nicht, ebensowenig lassen sich *sichere Beziehungen* zwischen *Atrophie* der Prostata und Carcinom erbringen,

wiewohl nicht so selten Carcinomgewebe in enger Nachbarschaft von atrophischem Parenchym gefunden wird. Was die Frage der Entstehung eines Krebses aus einer *benignen Vergrößerung* (B.V.) der Prostata anlangt, so ist zu sagen, daß sich aus den untersuchten Fällen keinerlei Anhaltspunkt für diese Annahme ergibt. Vielmehr geht das Carcinom stets von den eigentlichen Prostatadrüsen aus, greift aber manchesmal auf die Knoten der B.V. über. Auch sonst ergeben sich hinsichtlich des *gemeinsamen* Vorkommens einer B.V. und eines Prostatakrebses keine sicheren Zusammenhänge: es besteht *kein sicherer Unterschied* in der Häufigkeit des Prostatakrebses bei Individuen mit und ohne benigner Vergrößerung der Vorsteherdrüse. *Sekundäre Krebse* der Prostata sind sehr selten. Wir haben sie nur zweimal beobachtet, beide Male hatte der Primärtumor seinen Sitz im Magen.

Schrifttum.

- d'Abreu*: Urologic. Rev. **40**, 12 (1936). — *Albaran et Halle*: Ann. Mal. Org. genito-urin. **1899**, 797. — *Aleksejew u. Dunajewsky*: Z. urol. Chir. **29**, 64 (1930). — *Aschoff*: Virchows Arch. **138**, 119 (1894). — *Blatt*: Arch. klin. Chir. **160**, 544 (1930). — *Blum u. Rubritius*: Die Erkrankungen der Prostata. Handbuch der Urologie, Bd. 5. Berlin 1928. — *Bruni*: Reforma med. **14**, 29 (1936). — *Bugbee*: J. of Urol. **22**, 363 (1929). — *Bumpus*: Surg. etc. **32**, 31 (1921). — *Candk and Bonn-Itt*: Amer. J. Canc. **16**, 1024 (1932). — *Dossot*: J. of Urol. **23**, 217 (1930). — *Ferguson*: Amer. J. Canc. **16**, 783 (1932). — *Frisch, von*: Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 19. Wien 1899. — *Gardner and Cummings*: J. amer. med. Assoc. **1912**, 1282. — *Geraghty*: J. of Urol. **7**, 33 (1922). — Zit. nach *Smith*. Boston med. **188**, 621 (1923). — *Guyon*: Bull. mèd. **1**, 339 (1887). — *Hada*: Fol. urol. (Lpz.) **9**, 1 (1914). — *Herbst and Thompson*: J. amer. med. Assoc. **79**, 1654 (1923). — *Hryndschak*: Verh. ber. 6. Kongr. internat. Ges. Urol. Wien, Sept. 1936. — *Hunt*: J. of Urol. **22**, 351 (1929). — *Ilyes, v.* Z. urol. Chir. **41**, 123 (1936). — *Kaufmann*: Deutsche Chirurgie, Lief. 53. 1902. — *Kinoshita*: Z. Urol. **14**, 145, 193 (1920). — *Konjetzny*: Münch. med. Wschr. **1918 I**, 292. — *Kümmel*: Z. urol. Chir. **2**, 18 (1914). — *Lowsley*: Amer. J. Surg. **8**, 526 (1930). — *Luschku*: Virchows Arch. **34**, 592 (1865). — *Mingazzini*: Estratto dagli Atti 14. Congr. Soc. ital. Urol. Bologna, Okt. 1935. — *Moore, R. A.*: J. of Urol. **33**, 224 (1935). — *Moulin*: Brit. med. J. **1**, 1217 (1909). — *Muir*: Lancet **1934 I**, 667. — *Pallin*: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1904**, 135. — *Posner*: Z. Urol. **5**, 722 (1911). — Berl. klin. Wschr. **1911 II**, 1974. — *Predal*: De la prostatectomie contre les accidents du prostatisme et en particulier contre la Retention, Thèse de doct. Paris 1897. Zit nach *Kaufmann*. — *Rich*: J. of Urol. **33**, 215 (1935). — *Rothschild*: Virchows Arch. **180**, 522 (1905). — *Schlügenhaufer*: Zbl. Path. **20**, 509 (1909). — *Shaw*: J. of Urol. **11**, 63 (1924). — *Spath*: Arch. klin. Chir. **185**, 343 (1936). — *Tandler u. Zuckerkandl*: Studien zur Anatomie und Klinik der Prostatahypertrophie. Berlin 1922. — *Terry*: J. amer. med. Assoc. **83**, 1127 (1924). — *Wade*: Ann. Surg. **59**, 321 (1914). — *Walthard*: Z. urol. Chir. **32**, 411 (1931). — *Willian*: Brit. med. J. **1913**, 60. — *Wolff*: Zbl. Chir. **53**, 126 (1899). — *Wyss*: Virchows Arch. **35**, 378 (1866). — *Young*: Hopkins Hosp. Rep. **14**, 485 (1906).