



DAS PRIMÆRE LUNGENCARCINOM.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

vorgelegt der

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

der

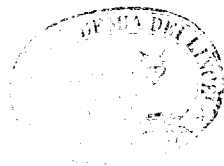
ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU FREIBURG i. B.

von

MAX WERNER

AUS

RATIBOR (SCHLESIEŃ).



Freiburg in Baden.
Buchdruckerei Hch. Epstein.

1891

Dekan: Herr Prof. Dr. Baumann.

Referent: Herr Prof. Dr. Ziegler.

Litteratur:

1. Zeitschrift für Heilkunde V. 1884. Dr. Beck: Zur Kenntnis des primären Bronchialkrebses.
2. Virchows Archiv 53. Dr. Langhans: Primärer Krebs der Trachea und Bronchien.
3. Archiv der Heilkunde 1878. Dr. W. Reinhard: Der primäre Lungenkrebs.
4. Dorsch: Ein Fall von primärem Lungenkrebs. I.-D. Tübingen.
5. Virchows Archiv 49. Eberth: Zur Entwicklung des Epithelioms der Pia und der Lunge.
6. Virchows Archiv 56. Perls.
7. Wechselman: Zur Kenntnis des primären Lungenkrebses. I.-D. München.
8. Ebstein: Deutsche Medicinische Wochenschrift, October 1890.
9. Georgi: Berliner Klinische Wochenschrift 1879.
10. Lataste: Bull. de la Soc. anat 3 der X. 3 p. 767, 1875.

(Da nicht zu bekommen, citiert nach dem wörtlichen Auszuge von Wechselmann c. l. p. 20, 21).

THEORY

1. The first part of the theory is the definition of the

second part of the theory is the definition of the

third part of the theory is the definition of the

fourth part of the theory is the definition of the

fifth part of the theory is the definition of the

sixth part of the theory is the definition of the

seventh part of the theory is the definition of the

eighth part of the theory is the definition of the

ninth part of the theory is the definition of the

tenth part of the theory is the definition of the

eleventh part of the theory is the definition of the

twelfth part of the theory is the definition of the

thirteenth part of the theory is the definition of the

fourteenth part of the theory is the definition of the

fifteenth part of the theory is the definition of the

sixteenth part of the theory is the definition of the

seventeenth part of the theory is the definition of the

eighteenth part of the theory is the definition of the

nineteenth part of the theory is the definition of the

twentieth part of the theory is the definition of the

Der primäre Lungenkrebs gehört zweifellos zu den seltensten Geschwülsten. Denn wenn auch Dr. W. Reinhard in seiner grösseren Abhandlung ca. 40 Fälle von primärem Lungenkrebs zusammenstellt, so fügt er doch gleich die Bemerkung hinzu, dass er hierbei wesentlich die klinische Erscheinungsform des Carcinoms im Auge hatte, ohne auf den Ausgangspunkt des Geschwulstes zu achten, und Herr Wechselmann, welcher im Jahre 1882 ca. 50 Fälle dieser Erkrankung anführt, schickt seiner Arbeit zwar die Angabe voraus, dass er das Wesen der krebsigen Wucherung der histogenetischen Ansicht von Thiersch-Waldeyer gemäss fassen wolle; indessen kommen unter jenen 80 Fällen teils solche vor, welche sicher nicht epithelialen Ursprungs sind, eine Reihe von anderen ist nicht genau genug beschrieben. Fasst man den Character des Carcinoms streng histologisch und wendet diese Bezeichnung nur auf Geschwülste an, welche vom Epithel ihren Ausgang nehmen, berücksichtigt man ferner nur diejenigen Fälle, welche einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung und Beschreibung unterzogen sind, so bleiben im Ganzen, soweit ich die Litteratur durchstudieren konnte, nur 9 Fälle übrig. Als Ausgangspunkt können in Frage kommen das Epithel der Bronchien, Bronchien und Bronchiolen, ferner das Epithel der Schleimdrüsen und schliesslich die epitheliale Auskleidung der Alveolen. Inbezug hierauf sagt Birsch-Hirschfeld in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie: Carcinomentwicklung in der Lunge ist ausser von der Bronchialschleimhaut nicht konstatiert, nach Strümpell (Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie) ist der echte Lungenkrebs stets ein Cylinderzellencarcinom, dessen Ausgang von dem Bronchialepithel nicht zweifelhaft sein kann, während Ziegler in seinem

Lehrbuch alle drei Arten der Entwicklung zugiebt. In der That assen sich auch die in der Litteratur erwähnten Fälle nach diesem Gesichtspunkte in drei Teile teilen, indem die beiden Fälle von Beck und der von Langhaus beweiskräftig sind für die Entwicklung des Krebses von den Schleimdrüsen, die Beschreibungen von Reinhard und Dorsch das Deckepithel der Bronchien als den Ausgangspunkt wahrscheinlich machen, und die Untersuchungen von Eberth, Perls, Wechselmann und Lataste für die hervorragende Beteiligung der Alveolarepithelien sprechen.

Im Folgenden will ich nun näher auf die mikroskopische Structur des Lungencarcinoms, namentlich in Bezug auf den Ausgangspunkt, eingehen, während ich betreffs der klinischen Symptome auf die oben erwähnte, sehr ausführliche Arbeit von Reinhard verweise.

Um die Art und Weise zu zeigen, in welcher sich die Wucherung von dem Epithel der Schleimdrüsen der Bronchien aus entwickelten, will ich den Ausführungen Beck's folgen, der in klassischer Weise seine beiden Fälle beschreibt. Es handelt sich um eine 57 Jahre alte Tagelöhnerin und einen 65jährigen Schmied und beidemale waren vorwiegend Stamm und Hauptäste des rechten Bronchus befallen. Die Wände derselben waren infiltriert von einer medullaren, weisslichen, nach innen buckelig vorspringenden Geschwulstmasse, welche das Lumen der betreffenden Röhren verengte. Die Neubildung hielt sich stets streng nach aussen hin an die Umgebung der befallenen Bronchialäste, dieselben an einem Teil ihres Umfanges mantelartig umgehend und nur das zunächst liegende Lungengewebe ergreifend. Unter dem Mikroskop zeigte es sich, dass alle Wandschichten der Bronchien infiltriert waren; sowohl Mucosa bis nahe an das Epithel heran, als Submucosa, die häutigen Zwischenräume zwischen den Knorpelringen, das Gewebe nach aussen von den Knorpeln in weitem Umfange um die Bronchien herum, alle waren durchsetzt von der Neubildung. Nur die Knorpel war intakt erhalten, während von Muscularis und Schleimdrüsen nichts zu erkennen war. Nun liegen normaler Weise die Schleimdrüsen an den den Knorpeln entsprechenden Partien der Bronchialwandung und an den abhängigen Teilen der dem Bronchiallumen

zugewandten convexen Knorpeloberfläche, während die Schleimhaut auf der Höhe der Converxität des Knorpels keine Schleimdrüsen enthält. Demgemäss war auch im letzteren Teile die Schleimhaut normal, oder sie bildete atrophiert als bindegewebiges Septum eine Begrenzung zwischen zwei benachbarten Krebsherden. Das Deckepithel der Bronchien war, soweit es vorhanden, völlig intakt. Aus dieser Beschreibung, nach welcher sich das Neoplasma durchaus auf diejenigen Stellen beschränkt, wo Schleimdrüsen liegen, und die anderen Epithelien unberührt lässt, geht mit Gewissheit der Ausgang von diesen Drüsen hervor. Ganz ähnlich verhält es sich in dem Falle, den Langhaus beschreibt und der einen 40 Jahre alten Mann betrifft, bei welchem die Teilungsstelle der Trachea und ganz besonders die Wand des rechten Bronchus afficiert war. Die Zellen waren meist polyedrisch, seltener cylindrisch und bildeten Zapfen und Cylinder, welche immer da lagen, wo sich Schleimdrüsen befinden. Langhaus selbst sagt: Als Ausgangspunkt der ganzen krebsigen Neubildung lassen sich mit Sicherheit die Schleimdrüsen erkennen. Diese Sicherheit liegt ebensowohl darin, dass an den Grenzen der Anschwellung leicht eine vollständige Entwicklungsreihe der Drüsenendbläschen zu den Krebszellensträngen sich gewinnen lässt, als hauptsächlich in der typischen Lagerung, welche die Drüsen dieser Teile besitzen.“

Wie der echte Lungenkrebs durchaus nicht immer aus cylindrischen Zellen sich zusammensetzen braucht, haben wir eben gesehen, und werden wir des Folgenden noch öfter zu erkennen Gelegenheit haben, und so ist auch der nach Strümpell zweifellose Ausgang von dem Bronchialepithel nach dem vorliegenden Materiale nicht völlig sicher gestellt. Für diese Entstehungsform treten Reinhard und Dorsch mit je einem Falle ein, doch mit so schwachen Waffen, dass sie dieselbe nur wahrscheinlich machen, ohne sie beweisen zu können. Es handelt sich bei Reinhard um einen Lackierer von 47 Jahren. Als Hauptbefund war der Hauptbronchus des rechten Oberlappens, sowohl in seiner Adventitia als in seiner Mucosa in der Länge von mehreren Centimetern und bis zur Dicke von einem Centimeter markig infiltriert. Die Neubildung sitzt teils in der Wand des Bronchus selbst, teils hat sie

einen peribronchialen Charakter und umgiebt dann die Bronchien mantelartig, zuweilen das Lumen verengend. In das Lumen selbst springen zottige Massen, aus Cylinderzellen bestehend, hinein.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erkennt man, dass die Schleimhaut in ihrer ganzen Dicke von epithelialen Zell-Haufen und Zügen durchsetzt ist, die ein Maschenwerk bilden. Sie drängen sich zwischen den Knorpelplatten der Bronchialwand hindurch, um an der Aussenfläche der letzteren sich auszubreiten, hier dünner und in deutlich netzartiger Anordnung. Neben Cylinderzellen kommen auch polymorphe vor. „Der Ausgang ist jedenfalls von dem Epithel der Drüsen, wahrscheinlich mit Beteiligung der Deckepithelien der Bronchien und der Drüsenausführungsgänge.“

Bei Dorsch kam ein Fall zur Sektion, der ein 54 Jahre altes Weib betraf. Auch hier war es der rechte Hauptbronchus, den man als Hauptsitz des malignen Tumors ansprechen dürfte, leider war als Ausgangspunkt nur die Bronchialwand zu ermitteln, ohne dass angegeben werden konnte, von welchem Teile derselben. Die Krebszellen waren in diesem Falle nicht cylindrisch, sondern grosse, polymorphe, zum Teil plättchenförmige Zellen.

Durch eine grössere Menge von Beobachtungen gestützt erscheint die dritte Behauptung, nämlich die primäre Beteiligung der Alveolarepithelien, wenn man sich auch nicht verhehlen darf, dass hier völliger Ausschluss eines Ausgangsherdes aus der Wand der Bronchialröhren ausserordentlich schwierig ist und erst nach Durchsuhung der ganzen infiltrierten Partie als sicher angenommen werden kann. Als typisch für diese Entstehungsweise will ich den von Wechselmann beschriebenen Fall ansehen und auf dessen Ausführungen näher eingehen. Vorausschicken möchte ich hier noch die Bemerkung, dass in allen diesen letzteren Erkrankungen schon makroskopisch die Beteiligung der Lunge vor der Affektion der Bronchialwände vorwiegt.

Die Autopsie ergab im erwähnten Fall ein primäres Carcinom beider Lungen, vorwiegend der rechten. Links bemerkt man an der Spitze des Oberlappens einen kompakten Tumor, rings um diesen Zeichen der Entzündung, nach vorn eine Anzahl

weisser Knötchen mit zentralem Lumen. Die Schleimhaut der Bronchien erschien durch Knoten vorgebuchtet und stark gerötet. Rechts war der Mittellappen fast ganz zerfallen, Unterlappen atelectatisch. Als mikroskopischer Befund zeigten sich Haufen von polygonalen Pflasterzellen in allen Stadien der Verfettung. Das Lungengewebe war völlig geschwunden, Bindegewebe sehr spärlich, nur an einzelnen Stellen stark. Am wenigsten ergriffen waren die Bronchien, deren Knorpel- und Schleimschicht an vielen von der Geschwulst erfüllten Stellen intakt erschienen. In den Alveolen befinden sich, jedoch diese nicht vollständig ausfüllend, Krebszellen deutlich im Zusammenhange mit der Alveolarwand und von dieser ausgehend. Das umliegende Gewebe war entzündlich infiltriert. Die kleinsten bronchialen Verästelungen waren in gleicher Weise entartet; um die grösseren Bronchien fanden sich im umgebenden Bindegewebe längs der Blutgefässe gestreckte, mit Epithel ausgekleidete, hohle oder cylindrische Anhäufungen von rundlichen und polyedrischen, ein- oder mehrkernigen, zum Teil gestielten Epithelzellen, welche den beschriebenen alveolaren Neubildungen entsprachen, aber sich nicht aus den Bronchien, sondern aus den Lymphräumen im umgebenden Zellgewebe entwickelt hatten. Als Beweis schliesslich für die Entwicklung der Krebszellen vom Lungenalveolarepithel führt Wechselmann an, erstens die vollkommene Gleichartigkeit der normalen Epithelien und der Geschwulstelemente, zweitens die Unmöglichkeit, einen anderen Ausgangspunkt als sicher nachzuweisen, während an den Stellen, wo die Geschwulst sich zu entwickeln beginnt, die Krebszellen in deutlichem Zusammenhange mit der Alveolarwand sind.

Während Wechselmann den ganzen Prozess in sehr illustrativer Weise mit dem Bilde einer Desquamativ-Pneumonie vergleicht, hebt Perls (Arbeiter, 43 Jahre alt, rechter Ober- und Unterlappen durch die Geschwulst erfüllt, rechter Bronchus stark injiziert, Wand zum Teil krebsig entartet) die Ähnlichkeit der Infiltrate mit bronchopneumonischen Herden hervor. Die Zellen sind zum grössten Teil rundlich oder oval, das interalveolare Gerüst meist zwischen den Zellennmassen gar nicht mehr zu erkennen. Es hat auch in diesem Falle die Annahme einer directen Umwandlung der

Lungenalveolen in die Carcinomalveolen, der beim Katarrh erstere ausfüllenden Zellen in die Carcinomzellen die grösste Wahrscheinlichkeit.

Ähnlich spricht sich Eberth (Weberin, 47 Jahre alt, primäres Carcinom beider Lungen) und Lataste (Frau 45 Jahre, linke Lunge) aus: Vielleicht gehört auch eine von Georgi (Berl. klin. Wochenschrift 1879, 28/29. Mann, 60 Jahre alt, linke Lunge) hierher beschriebener Fall.

In jüngster Zeit veröffentlichte Ebstein in der Berliner klinischen Wochenschrift vom October 1890 zwei neue Fälle von primärem Lungencarcinom, welche leider nicht auf ihren Ausgangspunkt genauer untersucht wurden.

Beim ersten Fall handelt es sich um einen siebenundsechzigjährigen Mann, dessen Section einen Bronchialkrebs ergab, welches von einem rafenfederdicken Bronchialast des rechten unteren Lungens ausgegangen war. Es fand sich die ganze Wand mit Einschluss der Schleimhaut in eine mehrere Millimeter dicke Geschwulstmasse (Cylinderkrebs) verwandelt, welche an der inneren Oberfläche einen höckerigen Bau besass. In beiden Lungen, jedoch rechterseits um vieles stärker als linkerseits, traten im ganzen Parenchym feine Geschwulststreifen in den Regionen sowohl der peribronchialen als der perivascularären Lymphgefässe hervor. Ungemein deutlich erschienen in der rechten Lunge überall die Alveolarsepta.

Einen ähnlichen Befund ergab die Section des 54 Jahre alten Hilfsbremsers X., der an einem primären Bronchialkrebs des Hilus zu Grunde gegangen war.

Um nun zu den Ergebnissen zu kommen, zu welchen meine eigenen histologischen Untersuchungen, die ich in dem pathologisch-anatomischen Institut zu Freiburg in Breisgau anstellte, führten, beginne ich mit dem Sectionssprotokoll, wie es Dr. von Kahlen am 4. Februar 1890 in obigem Institute aufnahm.

Sectionsprotokoll vom 4. Februar 1890: Lina Buchmüller, 19 Jahre alt, Näherin. Rechte Lunge, in ihren hinteren

Parthieen durch ziemlich feste Adhäsionen mit der Pleura costalis verwachsen. Die unteren Parthieen sind frei. In der Pleurahöhle grosse Menge von Flüssigkeit. Linke Lunge ist vollständig frei.

Nach Herausnahme des Sternums bemerkt man, dass sich im Herzbeutel etwa 100 Cubikcentimeter einer nicht ganz klaren und mit Flocken untermischten Flüssigkeit befinden. Das Herz von normaler Grösse, 200 gr. schwer. Der rechte Vorhof ist normal weit, seine Muskulatur blassrot. Die Aortenklappen sind zart, ebenso die Mitralklappen. In und unter dem Epicard bemerkt man an einzelnen Stellen kleinste graue Knötchen, von denen einzelne von einem hämorrhagischen Hof umgeben sind. Oberhalb der Clavicula bemerkt man beiderseits bis wallnussgrosse Lymphdrüsen, die sich zum Teil auch noch unter die Clavicula erstrecken. Nachdem die innere Hälfte der rechten Clavikel entfernt ist, bemerkt man, dass die erwähnten Drüsen ein ganzes Paket bilden, welches sich bis auf die Bronchien, namentlich den rechten, erstreckt, und welches mit den vorderen oberen Parthieen der Lunge ziemlich fest verwachsen ist. Die erwähnten Drüsen reichen noch bis über die Mittellinie hinaus und bilden zum Teil Zerfallsmassen, zum Teil zeigen sie auf dem Durchschnitt, soweit er jetzt schon sichtbar ist, eine graue Farbe.

Nachdem die Trachea mit beiden Lungen im Zusammenhang herausgenommen ist, zeigt sich, dass das rechterseitsgelegene Drüsenpaket die Gegend der Bifurcation und die oberhalb derselben gelegene Stelle der Trachea überlagert. In dieser Gegend ist die Schleimhaut der Luftröhre nach innen vorgewölbt, sie ist genau entsprechend dem aufgelagerten Drüsenpaket ziemlich gerötet, und es fühlt sich die Trachealwand an dieser Stelle erheblich verdünnt an. Auf der Höhe der nach innen vorgewölbtten Stelle bemerkt man eine etwa stecknadelkopfgrosse, Stelle, an welcher ein Schleimhautdefect besteht. Nachdem die Bronchien der rechten Lunge noch weiter aufgeschnitten sind, zeigt sich, dass um den Hauptbronchus, welcher den rechten Oberlappen versorgt, zerfallene und vergrösserte Drüsen liegen, welche polypenartig das Lumen verengen, sodass nur ein dünner Durchgang zurück bleibt. In der Umgebung sieht man in der Lunge eine Reihe von kleinsten

grauen Knötchen; auch um die Bronchien herum finden sich die erwähnten zerfallenen Drüsen, sodass eine zusammenhängende, mehr wie fünfmarkstückgrosse Zerfallsmasse besteht, von der sich nicht mehr genau sagen lässt, wieviel Lungengewebe und wieviel Drüsengewebe daran teil hat. In den Unterlappen der linken Lunge bemerkt man hinter der Axillarlinie einen etwa stecknadelkopfgrossen Knoten, welcher dicht unter der Pleura gelegen ist, über das Niveau der Lunge ziemlich stark vorspringt, und etwa einen Centimeter weit in das Lungengewebe eindringt. Auf dem Durchschnitt zeigt er eine feste Consistenz, markig weisse Beschaffenheit und ein etwas eingesunkenes, leicht rötlich gefärbtes Centrum. Weiter nach dem Lungengewebe zu finden sich dann in der Umgebung dieses Knotens ziemlich dicht an denselben angrenzend kleinste graue Knötchen, und ein etwas grösserer etwa stecknadelkopfgrosser Herd, der deutlich grau gefärbt ist. Andere Veränderungen sind in dieser Lunge nicht nachgewiesen, dagegen sieht man im Oberlappen derselben Seite, ungefähr in der Mitte der Lunge, ebenfalls einen stecknadelkopfgrossen, auf dem Durchschitt stark über die Schnittfläche prominierenden gelblichen Knoten. Der Oberlappen der rechten Lunge zeigt eine mattglänzende, mit Fibrinauflagerungen an zahlreichen Stellen bedeckte Pleura. Ausserdem fallen an dieser Pleura die stark injicierten Blutgefässe auf, und man bemerkt ferner unter der Pleura, namentlich über den vorderen Partieen zahlreiche, teils grössere, teils stecknadelkopfgrosse gelbliche Knötchen, welche zum Teil mit einem deutlichen hämorrhagischen Hof umgeben sind. Nach hinten zu confluieren diese Knoten zu einer zusammenhängenden Zerfallsmasse, über welcher die Pleura höckerig ist, und welcher von einem Netz von stark ektatischen, mit dunklem Blut gefüllten Venen umzogen ist.

Ein Einschnitt in diese untere Partie zeigt, dass sich von diesen Knoten aus eine zusammenhängende, feste, weisse Masse in den Oberlappen hinein erstreckt und denselben bis zum Hilus durchsetzt. Ihre Consistenz ist eine ziemlich weiche, an einzelnen Stellen ist sie zu einer halbflüssigen, teils mehr grauen teils mehr gelben, eiterähnlichen Masse zerfallen.

Die Spitze der Lunge wird von diesen Massen nicht eingenommen: Sie ist luftleer, auf dem Durchschnitt graurot und enthält eine Reihe kleinster, gelber Knötchen, von denen die stecknadelkopfgrossen die grössten sind. Ein Schnitt durch die vordere Partie des rechten Oberlappens zeigt, dass das Lungengewebe ziemlich gleichmässig infiltriert ist. Auf dem Durchschnitt erscheint es im Allgemeinen graugelb, ähnlich frischen desquamativpneumonischen Herden; dazwischen finden sich aber zahlreiche kleinste, bis linsengrosse, graue Knötchen, die zum Teil eine zerfliessende Beschaffenheit haben. Unter der Pleura der Lunge sieht man einzelne durch ähnliche gelbe Massen, wie sie auf dem Durchschnitt beschrieben sind, ausgedehnte Lymphgefässe. Der Unterlappen dieser Lunge ist sehr stark gebläht und zeigt vor allem in seinem obersten Teile viele kleinste Knötchen. Weiter nach unten nehmen diese an Zahl ab und es sieht die Lunge grau und blutarm aus.

Secundäre Knötchen finden sich in der Leber, der Milz und beiden Nieren. Die übrigen Organe sind frei davon.

Ich komme nun zu den mikroskopischen Befunden. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stücke, nachdem sie etwa neun Monate in Müller'scher Flüssigkeit gelegen hatten, in Spiritus nachgehärtet, in Celloidin eingebettet, auf dem Gefriermikrotom geschnitten und mit Böhmer'schem Hämatoxylin gefärbt. Zur Untersuchung gelangten fast durchweg Stücke, an denen zum Teil noch normales Lungengewebe vorhanden war, welches sich bei Besichtigung mit blossen Auge scharf von der Tumormasse abhob. Bei der Betrachtung durch das Mikroskop ergaben sich folgende Verhältnisse:

Der Tumor selbst besteht aus kurzen cubischen Zellen, die einen verhältnismässig grossen Kern und einen nur schmalen Protoplasmasaum aufweisen. Diese Kerne färben sich an vielen Stellen nicht so deutlich, wie die Kerne des normalen Gewebes. Die Geschwulstmasse lässt an denjenigen Stellen, wo sie von normalem Gewebe noch rings umschlossen ist, eine deutliche, alveoläre Struktur erkennen, doch ist auch hier das Stroma, welches die einzelnen Geschwulstnester voneinander abgrenzt, nur sehr

wenig entwickelt. Da, wo die Tumormasse schon eine etwas grössere Ausdehnung erreicht hat, lässt sich ein alveolärer Bau entweder gar nicht mehr, oder nur undeutlich erkennen, indem hier das Stroma von den gewucherten Zellen fast vollständig verdrängt ist. Von besonderem Interesse erscheint das Verhalten der Bronchien, hinsichtlich deren sich Folgendes nachweisen liess:

An mehreren Stellen auf dem Durchschnitt des ersten Präparates, welches untersucht wurde, liessen sich noch grössere Bronchialquerschnitte nachweisen, in denen das Epithel noch deutlich vorhanden, aber ziemlich stark gefaltet war. Das Lumen des Bronchus erschien nicht frei, sondern war mit Zellen, die meist nicht sehr dicht an einander gedrängt waren, ausgefüllt. Unter diesen Zellen liessen sich ganz deutlich mehrere verschiedene Formen unterscheiden. Einmal sah man nämlich weisse Blutkörperchen, welche durch ihren intensiv blaufärbten Kern sofort leicht zu erkennen waren, weiterhin bemerkte man ganz vereinzelt rote Blutkörperchen, doch waren deren auf dem Durchschnitt eines verhältnismässig grossen Bronchus höchstens vier bis fünf innerhalb der übrigen Zellmassen zu erkennen. Weiterhin erschienen Zellen, die etwa so gross wie mittelgrosse Epithelzellen waren, einen blassen Kern besaßen, und in deren homogenem Protoplasma einzelne kleine schwarze Pigmentskörnchen eingelagert waren. Neben diesen drei Zellformen bemerkte man dann eine weitere Zellart, welche in ihrer Form sowohl als in dem Verhalten ihres Kerns den oben beschriebenen Geschwulstzellen glichen. Sie bildeten die Hauptmasse der Bestandteile, welche den Bronchus ausfüllten, und besonders bemerkenswerth erscheint es, dass an einzelnen Stellen diese Zellen direkt mit der Oberfläche des Deckepithels des Bronchus zusammenhingen. Sie liessen sich von diesem aber dadurch deutlich unterscheiden, dass sie nirgends die ausgesprochene Cylinderform des Bronchialepithels hatten, sondern die schon oben beschriebene cubische Form besaßen. Ferner konnte man beobachten, dass eine derartige Zellmasse, welche direkt mit dem Bronchusepithel im Zusammenhange war, sich nicht nur an der Innenfläche des Bronchus befand, sondern an einzelnen Stellen auch von der Aussenfläche des erwähnten Epithels auszugehen

schien, sodass sie hier zwischen dem Bronchusepithel und der elastischen Lage der Bronchialwand gelegen war und das Deckepithel etwas nach dem Lumen hin verschoben hatte. Es war jedoch nicht nachzuweisen, dass diese Zellmassen die Bronchialwand selbst durchbrochen hatten, da deren äussere adventitielle Scheide noch deutlich vorhanden war. Natürlich konnte nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Durchbruch an einer anderen Stelle stattgefunden hatte und nun von da aus die Wucherung zwischen Epithel-lage und den äusseren Teilen der Bronchialwand erfolgt war.

Dieses Verhalten war nicht an allen Bronchien zu erkennen, vielmehr kamen solche in das Gesichtsfeld, an denen die epitheliale Bekleidung keine besonderen Veränderungen aufwies. Wieder an anderen Bronchien dagegen sah man circumscripte stärkere Ansammlungen des Epithels, welche die Form von kleinen Zapfen bildeten, ohne dass man jedoch hier hätte ausschliessen können, dass es sich um einfache Faltungen der Bronchialwand handelte. Freilich war an manchen derartiger Zapfen gegenüber dem Epithel des Bronchus insofern ein bemerkenswerter Unterschied vorhanden, als sich das Epithel an diesen Stellen nicht so intensiv gefärbt hatte wie die Deckepithelien an anderen Stellen der Bronchialwand, während andererseits die Färbung nicht so blass war, wie die der gewöhnlichen Geschwulstzellen. Das an die Geschwulst angrenzende Lungengewebe zeigte seine Alveolarsepta deutlich erhalten und zum Teil dadurch etwas verdickt, dass ihre Capillaren eine starke Füllung mit roten Blutkörperchen aufwiesen. Das Lumen der Alveolen war in den an die Geschwulstmasse angrenzenden Teilen fast durchweg mit zelligem Inhalt erfüllt, und zwar zeigten sich hier vorwiegend zwei Arten von Zellen, nämlich grössere cubische oder auch etwas abgerundete, epithelähnliche Zellen, welche mit kleinen Pigmentkörnchen gefüllt waren, und zweitens Zellen, die in ihrer Form und Färbung des Kerns den Zellen der Geschwulstmasse selbst entsprachen. In weiterer Entfernung von dem Geschwulstknoten erschien das Lumen der Alveolen frei. Auch in diesen Partien des Lungengewebes erkennt man dagegen im intraalveolären Gewebe Krebszapfen. Diese liegen in der Regel in einem deutlichen Hohlraum, an dessen Innenfläche man vielfach

noch eine Endothelschicht erkennen kann, und in ihrer Umgebung befindet sich sehr häufig einmal schwielig verdicktes und pigmentiertes, faseriges Bindegewebe und dann noch mehrere arterielle und venöse Gefässe, die prall mit Blut gefüllt sind und keinerlei Veränderung ihrer Wand erkennen lassen. Vergleicht man mit diesen Befunden das Verhalten der Geschwulstknoten selbst, so bemerkt man auch in diesen einzelne schärfer abgegrenzte Zapfen, die in deutlichen Hohlräumen gelegen sind, und man kommt durch dies Verhalten zu der Überzeugung, dass offenbar die Verbreitung der Geschwulst in der Lunge hauptsächlich auf dem Lymphwege stattgefunden habe, denn zweifellos werden die beschriebenen Hohlräume als durch Geschwulstmasse thrombosierte Lymphgefässe anzusprechen sein. Dieser Annahme entspricht es auch, dass sämtliche Blutgefässe im Wesentlichen unverändert sind. Die grösseren arteriellen und venösen Gefässe zeigen, wie schon oben beschrieben, eine starke Füllung mit roten Blutkörperchen; Geschwulstzellen sind aber in denselben nicht vorhanden, und ebendasselbe Verhalten zeigen die Capillaren.

Die beschriebenen Veränderungen fanden sich ziemlich gleichmässig in allen Teilen des rechten Oberlappens, welche zur Untersuchung kamen, und namentlich wurde nirgendwo die carcinomatöse Thrombose der Lymphgefässe vermisst, und ebenso waren überall die Gefässe stark erweitert, doch beschränkte sich die Hyperämie fast durchweg auf denjenigen Teil des Lungengewebes, der noch nicht von Tumormasse eingenommen war, oder es lagen die Gefässe zwischen grösseren Geschwulstknoten im interstitiellen Gewebe und namentlich oft in der Nähe von Bronchien. Dagegen waren innerhalb der Geschwulstmasse selbst fast gar keine Gefässe vorhanden, und dies war wohl auch der Grund, weshalb sich in den grösseren Knoten, namentlich im Zentrum, eine schlechtere Färbbarkeit bemerkbar machte, die auf eine beginnende aber noch nicht vollendete Nekrose hindeutete.

Was die grösseren Bronchien betrifft, so gelang es nicht, an dem Epithel derselben irgend welche Veränderungen und namentlich Wucherungsvorgänge nachzuweisen. Wie schon im

Sektionsprotokoll erwähnt, drang der Tumor an einer Stelle gegen den Hauptbronchus des rechten Oberlappens derartig vor, dass er geschwulstförmig in das Lumen hineinragte, überall aber noch von Schleimhaut überzogen war. Es ergab nun die mikroskopische Untersuchung solcher Stellen, dass die Bronchialwand, abgesehen von einer geringen und gleichmässigen Verdünnung, intakt war, dass die Tumormasse hier nur an die adventitielle Schicht des Bronchus heranreichte, ohne diese schon durchbrochen zu haben, und dass namentlich auch die reichlich vorhandenen Schleimdrüsen stets an normaler Stelle lagen und abgesehen von einer geringen Compression keine besonderen Veränderungen zeigten. Vor allen Dingen lassen sich an ihnen nirgendwo Wucherungsvorgänge nachweisen.

Was nun die Schlüsse, zu denen die mikroskopische Untersuchung berechtigt, anlangt, so ist zunächst zu sagen, dass es sich zweifellos um ein Carcinom der Lungen handelt. Deutlich sah man Nester epithelialer Zellen von einem, freilich nur spärlichen Stroma umgrenzt, welch letzteres sich namentlich an den peripheren Teilen des Geschwulst nachweisen liess. Weiterhin ist aber für die Diagnose der carcinomatösen Natur der Geschwulst vor allen Dingen die Art, in welcher die Wucherung derselben erfolgte, massgebend. Die Ausbreitung fand nämlich, wie an zahlreichen Stellen nachgewiesen werden konnte, nicht ausschliesslich auf dem Wege der Continuität statt, sondern es spielte auch die Verschleppung der Krebskeime in den Bahnen der Lymphgefässe eine grosse Rolle. An zahlreichen Stellen fanden sich letztere durch carcinomatöse Thromben obturiert.

Wir kommen nun zu der wichtigen Frage nach dem Ausgangspunkte der Geschwulst. Die drei Möglichkeiten sind oben ausführlich erörtert und mit Beispielen aus der Litteratur belegt. Für unseren Fall kann zunächst mit aller Sicherheit ausgeschlossen werden, dass das Carcinom von den Deckepithelien der Bronchialschleimhaut ausgegangen sei, denn schon bei der makroskopischen Betrachtung erwies sich letztere als völlig intakt und auch unter dem Mikroskop fand sich kein Anhaltspunkt, das Neoplasma auf eine Wucherung dieser Epithelien zurückzuführen. Es ist aber

auch nicht wahrscheinlich, dass das Carcinom von den Schleimdrüsen der Bronchialwand ausgegangen sei.

Denn einmal gelang es bei der Untersuchung zahlreicher, aus den verschiedensten Stellen stammender Präparate, diese Drüsen als intakt nachzuweisen, abgesehen natürlich von der Compression, welche sie durch die von allen Seiten heranwachsenden Carcinommassen erlitten hatten. Ausserdem ist aber zu bemerken, dass in denjenigen Fällen von prim. Lungencarcinom, bei denen die Bronchialdrüsen als zweifelloser Ausgangspunkt der Wucherung erschienen waren, die Art der Verbreitung der Geschwulst eine ganz andere war. Nach den Beschreibungen von Beck und Langhaus wucherte nämlich da das Carcinom nach aussen, dem Lumen der Bronchien zu, und das Lungengewebe blieb verhältnissmässig intakt. So gelangen wir schon per exclusionem zu einer Annahme, die auch schon die ersten Untersuchungen als die wahrscheinliche hatten erscheinen lassen, dass nämlich als Ausgangspunkt das Alveolarepithel angesehen werden muss. Es spricht hierfür einmal die cubische Gestalt der Geschwulstzellen, wie sie auch in früheren Fällen ähnlicher Art nachgewiesen wurde, während man bei der Entstehung aus den Deckepithelien wenigstens an einzelnen Stellen eine mehr cylindrische Form erwarten dürfte, wenn auch nicht geleugnet werden soll, dass im weiteren Verlaufe der Wucherung die Gestalt der Zellen unter dem Einfluss äusserer mechanischer Bedingungen eine wesentliche Änderung erfahren kann. Es spricht aber für unsere Ansicht dann ferner auch die Verbreitungsweise der Geschwulst, indem nämlich hauptsächlich und ganz vorwiegend die Lungen selbst Sitz derselben waren, ganz ähnlich, wie dies auch Wechselmann betont. Es ist selbstverständlich, dass man bei einem so ausgebreiteten Krebs, wie er in unserem Falle es war, nicht mehr erwarten darf, diejenige Stelle des Alveolarepithels zu finden, von welcher ursprünglich die Wucherung ausgegangen war.

Ich hatte obige Untersuchungen fast abgeschlossen, als aus der Klinik des Geh. Hofrats Dr. Baernliker, aus welcher auch der erste Fall stammte, ein zweiter zur Section kam, bei

dem zu Lebzeiten die Diagnose auf Lungenkarcinom gestellt war. Ich will deswegen auch den diesbezüglichen Teil der Krankengeschichte, die mir von Prof. Baessler in freundlichster Weise überlassen wurde, zunächst mitteilen.

II. Fall.

A. Krankengeschichte vom 21. VII. 90.

Stefan Springmann 65 Jahre alt, Knecht.

Aus der Anamnese ist hervorzuheben, dass der Vater an Husten mit Auswurf gelitten. Pat. selbst litt von Jugend auf viel an Husten mit Auswurf, welcher erst vor 10 Wochen blutig geworden ist. Ferner klagt er über Schmerzen, die vor $\frac{1}{4}$ Jahr in der rechten Achsel auftraten, 3—4 Wochen später stellten sich reissende Schmerzen in der Hüfte ein, nach allen Seiten ausstrahlend. Ferner stellten sich 3—4 Wochen später brennende Schmerzen an der Beugeseite des linken Unterarms ein.

Status vom 22. VII. 90. Blasses Aussehen, Lippen cyanotisch, Schmerzhaftigkeit der 3 unteren Brustwirbeldornen. Bewegungen in Hüfte und Knie schmerzhaft. Schmerzen im Rücken, Bewegungen frei. Lungen: Emphysem, wenige Rouchi, R. O. V. ganz geringe Dämpfung, nichts auscultat. P. expectorirt zuweilen kleine Blutklumpen, bestehend aus Cylinderepithelien und grossen, unregelmässigen epitheloiden Zellen, die zum Teil dicht mit Fetttropfchen gefüllt sind. Links in Axilla zwei grosse harte Lymphdrüsen zu fühlen. Sonst nichts Abnormes. Im Sputum keine Tuberkelbacillen.

17. VIII. Dämpfung über R. Clavicula deutlicher. In Regio supraclavic., R. kleine harte Drüse.

23. IX. R. Spitze, Atmungsgeräusch fast aufgehoben.

28. VIII. Schmerzen im L. Oberarm. In der Mitte etwa eine Verdickung des Knochens fühlbar, die auf Druck schmerzhaft ist.

Seektionsprotokoll vom 8. IX. 90.

Stefan Springmann 65 Jahre.

Abgemagerte männliche Leiche. Die linke Lunge ist in ihren oberen Partieen etwas adhärent. R. Lunge zeigt hinten oben lockere Verwachsungen.

Der Unterlappen der linken Lunge fühlt sich fester an als normal. Die Pleura ist streifig verdickt. Auf dem Durchschnitt ist das Gewebe etwas ungleichmässig gefärbt; einzelne Stellen sind von grauer, andere von grau-roter, einzelne auch von gelber Farbe. Ähnliche infiltrierte Beschaffenheit zeigt auch die untere Partie des Oberlappens. Ausserdem bemerkt man innerhalb des Lungenparenchyms direkt vor dem Hauptbronchus gelegen einen weisslichen Tumor, von dessen Durchschnitt sich eine weissliche Flüssigkeit abstreifen lässt; auch zeigt der Durchschnitt einzelne pigmentierte Stellen, die wahrscheinlich von Lymphdrüsen herrühren. Die Bronchialschleimhaut ist stark gerötet. R. Lunge im Oberlappen überall lufthaltig. Der Unterlappen ist fester, aber doch noch lufthaltig; er entleert spontan, noch mehr auf Druck schaumige Flüssigkeit. Der Oberlappen ist auf dem Durchschnitt blutarm und trocken. Die Bronchialdrüsen sind vergrössert und intensiv schwarz pigmentiert; Bronchien frei. Schilddrüse, Milz, Nieren und Leber sämtlich etwas vergrössert, keine Metastasen.

Am linken Oberarm, etwas oberhalb der Mitte befindet sich eine crepitierende Fracturstelle, die noch eine Verdickung der Knochenenden zeigt. Die Fractur ist mehrfach zersplittert, und namentlich am äusseren Teil des Knochens bemerkt man deutlich kleine Knollen von Tumorgewebe, ähnlich dem in der Lunge, das durch die Fractur erst auseinandergerissen ist.

Der untere Teil der Brust- und der obere Teil der Lendenwirbelsäule ist etwa auf das Doppelte des normalen Umfanges verbreitet. Auf einem senkrechten Sägeschnitt erkennt man, dass innerhalb der Wirbelkörper entsprechend der Grenze zwischen Brust- und Lendenwirbelsäule ein grosser, fast den ganzen Wirbelkörper einnehmender Tumor sich befindet. Etwas nach abwärts, innerhalb des oberen Lendenwirbelkörpers, befinden sich kleinere,

isolierte, gelblichweiss gefärbte Knoten, deren grösster einen Dm. von 1 cm hat. Die Weichteile an der hinteren Seite der Wirbelsäule sind krebzig infiltriert. Am R. Oberschenkel sind dicht unterhalb des Schenkelhalses die Weichteile ebenfalls von Krebsmassen durchsetzt. Ein Sägeschnitt zeigt das Knochenmark unterhalb des Schenkelhalses als krebssige Masse, weiter nach abwärts ist es frei.

Die mikroskopische Untersuchung des Präparates, das in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet wurde, ergibt folgenden Befund: Bei ganz schwacher Vergrösserung sieht man, dass an dem in Frage stehenden Bronchus die Schleimhaut eine papilläre aber ziemlich flache Wucherung zeigt. Diese Wucherung nimmt circa ein Drittel der Circumferenz der Schleimhaut ein, die übrigen Stellen zeigen bei schwacher Vergrösserung keine besondere Veränderung. Im Bereich dieser papillären Wucherung setzt sich nun nach aussen, im Querdurchmesser etwa 3 cm haltend, eine ziemlich intensiv blau gefärbte Geschwulstmasse über die Knorpelscheiben hinaus fort.

Starke Vergrösserung ergibt nun weiterhin das Folgende: Das Epithel der Schleimhaut ist an dem Bronchus nicht mehr erhalten. Die oberflächliche Schleimhautschicht, deren Zellen sich nur sehr schlecht färben, ist durchsetzt von zahlreichen, sehr stark ausgedehnten Capillaren und auch etwas grösseren Gefässen, welche ganz prall mit roten Blutkörperchen gefüllt sind. Geht man nun mit der Untersuchung etwas weiter nach aussen, nach dem Knorpel zu, vor, so bemerkt man eine eigentümliche Veränderung an den Schleimdrüsen. Dieselben sind nämlich z. T. in ihrer Form noch deutlich erhalten, zeigen keinerlei Veränderung; die Zellen selbst sind blass gefärbt. Zwischen den so beschaffenen Schleimdrüsenalveolen bemerkt man dann aber vielfach solche Alveolen, deren Form nicht mehr deutlich erhalten ist, die sich vielmehr in schlauch- oder cylinderförmige Bildungen umgewandelt haben, dabei noch z. T. ein Lumen erkennen lassen, z. T. aber auch mehr solide Stränge bilden. So beschaffene

Bildungen, die in ihrem ganzen Aussehen die grösste Ähnlichkeit mit den Zellsträngen von Adeno-Carcinomen haben, unterscheiden sich dann auch darin noch von den normalen Schleimdrüsenalveolen, dass das Epithel derselben eine viel dunklere Färbung angenommen hat. Diese Bildungen ragen nun einerseits bis in die Schleimhautschicht herein, ohne jedoch die freie Oberfläche derselben zu erreichen, und andererseits bilden sie nach aussen vom Knorpel die schon eingangs erwähnte Tumormasse. Diese letztere besteht aber nicht nur aus den erwähnten epithelialen Bildungen, vielmehr ist hier ein äusserst kernreiches Stroma vorhanden, das so reichlich entwickelt ist, dass an manchen Stellen die eigentlich epithelialen Bildungen ganz zurücktreten. Am Knorpel sind keine besonderen Veränderungen zu bemerken, namentlich sind die Knorpelscheiden nicht zerstört, vielmehr ist das Carcinom von der Schleimhautlage in das peribronchitische Gewebe einfach durch Umwachsen der Knorpelscheiden gelangt.

Der vorliegende Fall bildet ein typisches Beispiel für ein Carcinom, welches seinen Ausgang von den Bronchien nimmt. Schon makroskopisch bestand gegenüber dem ersten Fall in der Ausbreitung ein wesentlicher Unterschied, insofern der ganze Lungenlappen diffus von der Carcinomentwicklung befallen war. In dem letzten Fall schloss sich der im Ganzen kleine Carcinomknoten deutlich an einen Bronchus an. Man konnte schon mit blossen Auge sehen, dass der Tumor seine Entwicklung von der Schleimhaut aus genommen hatte und sich dann nach aussen weiter entwickelt hatte. Diese Entwicklung war aber nicht in der Weise vor sich gegangen, dass ein grösserer Lungenabschnitt von einer diffusen carcinomatösen Infiltration befallen war, vielmehr war der Knoten ganz circumscribt geblieben, und hatte, trotzdem die Zeit seines Bestehens dazu hingereicht hätte, Knochenmetastasen zu bilden, selbst doch nur die Grösse einer Wallnuss erreicht. Das mikroskopische Bild entsprach diesem makroskopischen Verhalten. — Mit grösster Deutlichkeit liess sich mikroskopisch nachweisen, dass die Carcinombildung von der Bronchialschleimhaut oder von den Schleimdrüsen derselben den Ausgang

genommen. Vielfach konnte man von einer einzelnen Alveole den Übergang in Carcinom nachweisen. Es sprechen demnach die beiden Fälle, die sich in sehr wünschenswerter Weise gegenseitig ergänzen, mit Sicherheit dafür, dass sich das primäre Lungencarcinom nicht in allen Fällen von der Bronchialschleimhaut aus entwickelt, wie es von vielen Autoren jetzt angenommen wird. Vielmehr scheint, wie der erste hier beschriebene Fall beweist, auch eine Entwicklung vom Epithel der Alveolen selbst vorkommen zu können.

Zum Schluss sei es mir gestattet, etwas auf die Ätiologie des Lungencarcinoms einzugehen. Schon beim Durchstudieren der Litteratur fiel mir auf, dass die grosse Mehrzahl der primären Lungentumoren in der rechten Lunge beziehungsweise deren Hauptbronchus ihren Sitz hat. Auch Reinhard hebt diesen Umstand hervor, ohne auf die Ursachen einzugehen. Von den primären Lungenkrebsen im engeren Sinne haben fast alle ihren Sitz in der rechten Lunge. Ich suchte nun nach der Ursache für diese Prädisposition, und falls man die Möglichkeit der Entstehung der Carcinome aus äusseren wiederholten Reizen zugeben will, so ist hier ja eine anatomische Grundlage für diesen Unterschied in der Beteiligung beider Lungen gegeben. Bekanntlich ist der R. Bronchus kürzer, (nach Brösicke nur halb so lang), aber weiter als der L. Über die Richtung im Verlaufe beider differieren die einzelnen Lehrbücher. Offenbar ist in diesem Bau des R. Bronchus die Möglichkeit gegeben, dass inhalierte Substanzen leichter bis an die Teilungsstelle desselben und auch weiter gelangen und dort auch häufig wiederholte Reizung die Ursache zur Wucherung der Epithelien abgeben. Es wäre dann dieses Carcinom, was die Ätiologie betrifft, in eine Reihe zu stellen mit dem Lippen-carcinom der Raucher, dem Scrotalkrebs der Paraffinarbeiter und dem Peniscarcinom der Schornsteinfeger. Dass eine solche Erklärung aus mechanischen Insulten nicht ganz von der Hand zu weisen ist, zeigen Ebsteins Worte l. c.: „So lange man nicht das Gegenteil beweisen kann, wird man auf Grund der vorliegenden Erfahrungen auch für den Bronchial- und Lungenkrebs die Mög-

lichkeit zulassen müssen, dass ihre Entstehung durch äussere Schädlichkeiten begünstigt werden kann.“ Die Nachforschungen nach den Beschäftigungsarten der von Lungenkrebs befallenen Individuen ergaben keine verwertbaren Resultate.

Ich erfülle zum Schlusse die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. v. Kahl den für seine freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit den wärmsten Dank auszusprechen.



II

III

4211

