

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf  
(Direktor: Prof. Dr. MEESEN).

## Zur Morphologie epithelialer Lungengeschwülste nach Untersuchungen am Operationsmaterial.

Von

E. LANGER und G. GUSMANO.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juli 1954.)

Neuere statistische Untersuchungen lassen erkennen, daß die Zahl der Erkrankungen und der Todesfälle an Bronchialcarcinomen in allen zivilisierten Ländern erheblich zugenommen hat. Der besonders starke Befall der Bevölkerung in industrialisierten Gebieten macht es sehr wahrscheinlich, daß krebserregende Noxen unter anderem als Verunreinigungen der Luft in die tieferen Atemwege gelangen können, wo sie bei genügend langer Exposition, binnen Jahren oder Jahrzehnten, die Tumorentstehung auszulösen vermögen (HUEPER). Für eine erfolgreiche Bekämpfung der Lungengeschwülste wären daher umfassende prophylaktische Maßnahmen notwendig, die wegen der Vielfalt der in Frage kommenden, zum Teil in ihrer chemischen Konstitution noch unbekannteren exogenen Noxen nur im Rahmen der sog. Berufskrebse durchführbar sind. Deshalb ist das ärztliche Handeln darauf beschränkt, den Primärtumor frühzeitig zu erkennen und ihn durch Resektion entweder des befallenen Lungenlappens oder der ganzen Lunge aus dem erkrankten Organismus zu entfernen. Durch diese moderne chirurgische Behandlung kommen die Lungentumoren schon im Frühstadium in die Hand des Pathologen. Er ist daher auch in der Lage, diese Geschwülste zum Teil in den Anfängen ihres Wachstums eingehend zu untersuchen. Darüber hinaus erleichtert die Lebensfrische des Operationsmaterials die Deutung der Zell- und Gewebsveränderungen nicht nur innerhalb des Tumors selbst, sondern auch in seinen Randgebieten bzw. in seiner unmittelbaren Nachbarschaft.

Die zur Operation kommenden Fälle stellen natürlich eine Auslese unter den an Lungentumoren erkrankten Menschen dar, deren Kriterium die Operabilität ist. Deshalb sind statistische Aussagen über die Häufigkeit eines Tumortyps nur mit Einschränkungen möglich. Im Gegensatz dazu können jedoch die einzelnen Tumorformen hinsichtlich ihrer Operabilität voneinander abgegrenzt werden.

Die folgenden Untersuchungen berücksichtigen im wesentlichen das histomorphologische Bild operativ entfernter Lungentumoren und

das Verhalten des Geschwulstgewebes nicht nur zu seinem Mutergewebe, sondern auch zum benachbarten Lungengewebe. Darüber hinaus sollen einige seltenere Geschwulstformen erwähnt werden.

Den Untersuchungen lag das Operationsgut der Chirurgischen Klinik<sup>1</sup> der Medizinischen Akademie Düsseldorf aus den Jahren 1951/52 zugrunde, das 194 epitheliale Lungengeschwülste umfaßt. In 50 Fällen wurden die Lungen nach Formolfixierung in Einzelscheiben zerlegt, der Tumor photographiert und nach einem auf der Photokopie festgehaltenen Schema soviel Einzelscheiben entnommen, daß alle Partien der Geschwulst aber auch das angrenzende Lungengewebe und die weiter peripher gelegenen Lungenabschnitte bei der histologischen Untersuchung berücksichtigt wurden. Von den übrigen Lungen verwerteten wir die im Rahmen der laufenden Diagnostik entnommenen Gewebsstückchen. Das im Gefrier- und im Paraffinverfahren bearbeitete Material wurde — soweit notwendig — in Stufenserien, in einigen Fällen auch in fortlaufende Serien zerlegt. Bei einzelnen Geschwülsten war eine Entkalkung notwendig. Außer 5 Standardfärbungen (Hämalaun-Eosin, Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsin nach VAN GIESON kombiniert mit der Elasticafärbung, PAS-Färbung, Turnbullblaureaktion, Versilberung nach GOMORI zur Darstellung der Gitterfasern) wurden von Fall zu Fall Spezialfärbungen angewendet (Hämalaun-Sudan, Mucikarmin, Lipoidfärbung nach CIACCIO, Einschlußfärbung mit Weinstein säure-Thioningemisch nach FEYRTER, Nuclealreaktion nach FEULGEN, Versilberung nach BODIAN in der Modifikation nach HAMPERL). Zur Kontrolle wurden fixierte Schnitte ohne vorherige Färbung mit dem Polarisationsmikroskop und dem Phasenkontrastmikroskop untersucht.

Die Aufgliederung der 194 epithelialen Geschwülste ergab 189 Carcinome, 4 Carcinoide und 1 sog. Alveolarzellcarcinom. Somit steht, wie zu erwarten, der Bronchialkrebs an 1. Stelle. Unter den Tumorträgern überwiegt das männliche gegenüber dem weiblichen Geschlecht im Verhältnis 11:1. In der Altersverteilung nimmt die Tumorfrequenz vom 4. Lebensjahrzehnt an erheblich zu, erreicht im 5. und 6. Dezennium ihren Höhepunkt und sinkt nach dem 60. Lebensjahr deutlich ab. Vor dem 40. Lebensjahr ist die Tumorquote sehr niedrig und tritt nicht nennenswert in Erscheinung.

Ein bevorzugter Befall der Oberlappen beider Lungen im Gegensatz zu den Unterlappen läßt sich deutlich feststellen, während zwischen dem Befall der rechten und der linken Lunge keine statistisch wertbaren Unterschiede bestehen. In 70% der Fälle handelte es sich um hilusnahe Tumoren, in 30% um peripher gelegene Gewächse. Die meisten Neoplasmen nahmen von den Bronchien 2. und 3. Ordnung ihren Ausgang. Die Tumorgroße schwankte zwischen Walnuß- und Mannsfaustgröße; zwischen der Ausdehnung der Geschwulst und dem Tumortyp bestanden keine eindeutigen Beziehungen.

Durch die Untersuchungen sämtlicher Abschnitte eines jeden Bronchialcarcinoms war es möglich, das histomorphologische Bild in den einzelnen Abschnitten zu erfassen, zu vergleichen und auf diese Weise

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. DERRA, Direktor der Chirurgischen Klinik, danken wir für die Überlassung der Krankenblätter.

einen Einblick in den Gestaltwandel der Tumoren zu gewinnen, auf den bereits FISCHER aufmerksam machte und HOSSLEY, LIEBOW u. a. in der letzten Zeit erneut hingewiesen haben. In 50% der Plattenepithelcarcinome konnten neben ausdifferenzierten Partien weitgehend undifferenzierte Abschnitte nachgewiesen werden, wobei das Verhältnis der differenzierten zu den undifferenzierten Anteilen in extremen Graden

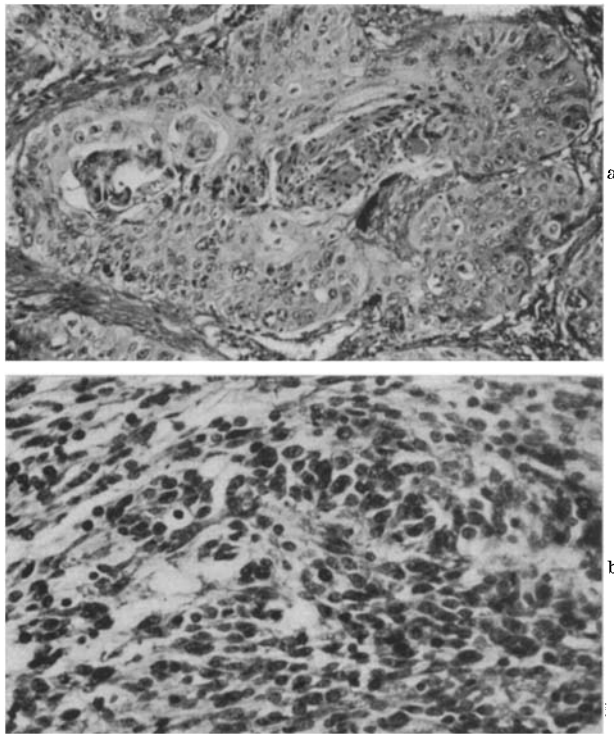


Abb. 1 a u. b. Gestaltwandel eines Bronchialcarcinoms (E 3454/52). Zu einem verhornenden Plattenepithel differenzierter Abschnitt (a) und entdifferenzierter sarkomähnlicher Herd (b); Formol, van Gieson-Elastica. 100 und 250  $\times$ .

schwankte. Im äußersten Falle können in einem völlig ausdifferenzierten verhornenden Plattenepithelcarcinom völlig undifferenzierte und geradezu sarkomähnliche Geschwulstanteile gefunden werden (Abb. 1), ohne daß dabei eine Beziehung der undifferenzierten Teile zu den peripheren Wachstumszonen besteht. Herrschen weder die differenzierten noch die undifferenzierten Abschnitte vor, so läßt sich die Zuordnung des betreffenden Tumors zu einem bestimmten Geschwulsttyp nicht eindeutig begründen, so daß in solchen Fällen die Klassifikation des Tumors durchaus subjektiven Charakter trägt. Wir haben jedoch sämtliche

Carcinome, die an mehreren Stellen einwandfrei differenziertes Plattenepithel aufwiesen, in die Gruppe der Plattenepithelcarcinome eingeordnet. Dieser Gestaltwandel beschränkt sich nicht nur auf die Platten-

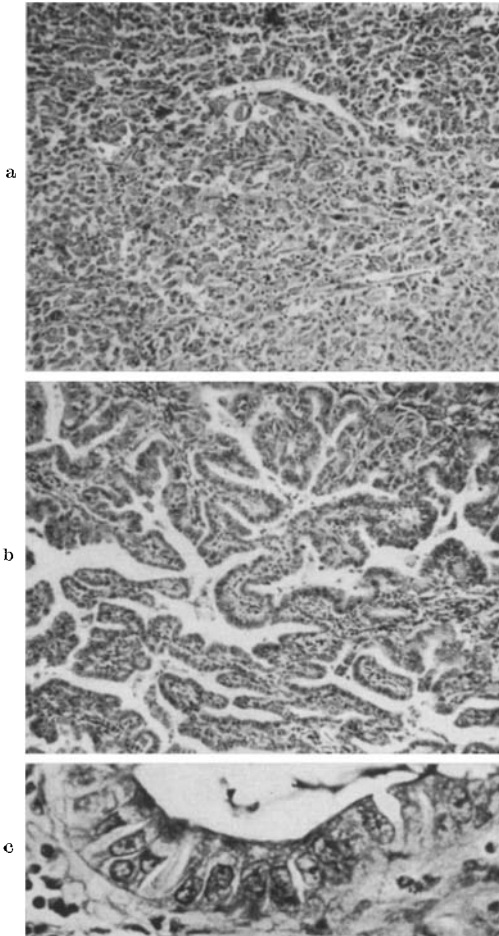


Abb. 2 a—c. Undifferenzierter (a) und differenzierter Anteil (b) eines papillären Bronchialcarcinoms (E 4176/52) mit Schleimbildung (c); Formol, van-Gieson-Elastica. 125 × (a, b) und PAS, 562 × (c).

epithelcarcinome, sondern kommt ebenso gut bei ausdifferenzierten Adenocarcinomen vor, deren differenzierte Zellen sogar eine Schleimproduktion aufweisen können, während in anderen Abschnitten die Tumorzellen völlig ungeordnet liegen und undifferenziert sind (Abb. 2). Andererseits wurden in kleinzelligen Krebsen umschriebene Umwandlungen der Tumorzellen zu plattenepithelähnlichen Inseln beobachtet, wie es auch HOSSLEY in einem Fall beschrieben hat. Mit Rücksicht darauf, daß in vielen und auch in den höchst ausdifferenzierten Carcinomen undifferenzierte Abschnitte vorkommen, wurde in der Aufschlüsselung die besonders von anglo-amerikanischen Autoren eingeführte Bezeichnung „Mischtyp“ (s. LIEBOW) nicht verwendet. Nach dem Vorschlag von HAMPERL haben wir die Bronchialcarcinome in

Plattenepithelcarcinome, drüsige Krebse und anaplastische Formen unterteilt.

An 1. Stelle unseres Materials steht das Plattenepithelcarcinom mit reichlich 75%, an 2. Stelle das anaplastische Carcinom mit 20% und an 3. Stelle das Adenocarcinom mit etwas über 4%. Dabei sind in die Gruppe der anaplastischen Krebsformen alle undifferenzierten Carcinome einschließlich des kleinzelligen Typs eingerechnet.

Vergleicht man die Anteile der einzelnen Krebsformen unseres Materials mit denen, die KOCH am Sektionsmaterial desselben Pathologischen Institutes erhoben hat, so ist das Überwiegen des Plattenepithelcarcinoms im Operationsmaterial und das Vorherrschen der undifferenzierten Krebse im Obduktionsgut auffällig. Dieser Unterschied bestätigt die Beobachtungen von LÜTHI-MICHAUD, HAMPERL, BJÖRK und erklärt sich zunächst daraus, daß die Plattenepithelcarcinome eine bessere Operabilität zeigen (LÜTHI-MICHAUD, HAMPERL), während die anaplastischen Carcinome nur selten für den chirurgischen Eingriff geeignet sind. Ob dies jedoch der einzige Grund für das enorme Überwiegen der Plattenepithelcarcinome im Operationsmaterial ist, läßt sich sicher erst an größeren vergleichenden statistischen Untersuchungen am Autopsie- und Operationsmaterial entscheiden. Die Möglichkeit, daß die für die Zunahme des Bronchialcarcinoms verantwortlichen krebs-erzeugenden Noxen nicht nur die Tumorentstehung auslösen, sondern auch die Differenzierung in Richtung Plattenepithelcarcinom beeinflussen, ist nicht auszuschließen (MEESSEN).

Die Häufung des Bronchialcarcinoms zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr in unserem Untersuchungsgut stimmt mit den Ergebnissen von BJÖRK, KOCH, WEIGL, BERG, ROSAHN, BECKER, OBIDITSCHMEYER und STRAHBERGER, BLANCHARD und BELL-IRVING weitgehend überein. Desgleichen können wir den bevorzugten Befall der Oberlappen im wesentlichen bestätigen, wie dies bereits FISCHER, WÄTJEN, BJÖRMANN und KOCH im Gegensatz zu WESTERMARK betonten.

Bei den wenig differenzierten Bronchialcarcinomen, die v. ALBERTINI als groß- bis mittelgroßzellige Krebse bezeichnet, findet man häufig rundliche, scharf begrenzte eosinophile Einschlüsse, die sich mit der PAS-Färbung leuchtend rot darstellen, mit Mucikarmin aber keine positive Schleimreaktion ergeben. Diese in den Anfangsstadien oft nur die Größe eines Kernkörperchens erreichenden Gebilde entstehen in der Nähe des Zellkernes. Durch Zusammenfließen wachsen sie zu größeren kugeligen Gebilden heran, die manchmal den ganzen Zelleib ausfüllen können (Abb. 3). Dabei wird der Kern der Tumorzelle an die Peripherie des Zelleibes abgedrängt und ist sehr oft eingedellt. Ob es sich dabei um regressive Zellveränderungen oder um Produkte einer abwegigen Zelleistung handelt, muß vorläufig offen bleiben. Das Fehlen regressiver Kernveränderungen legt jedoch die Annahme einer pathologischen Sekretbildung mit dem Auftreten abwegiger Sekretvorstufen nahe.

Das Stroma der Bronchialcarcinome ist entsprechend den einzelnen Typen mengenmäßig verschieden. Während die drüsigen und anaplastischen Carcinome nur sehr wenig bindegewebiges Stroma aufweisen, verfügt das Plattenepithelcarcinom über einen wesentlich größeren Anteil, der allerdings in den einzelnen Tumorabschnitten

erheblich schwanken kann. Im allgemeinen besteht das Stroma der zentralen Abschnitte eines Plattenepithelcarcinoms aus einem faserreichen Bindegewebe, das mehr oder weniger stark hyalin verändert sein kann. Es bildet verschieden breite Stränge und Felder mit relativ wenig Blutgefäßen. Im Gegensatz zu FISCHER stellten wir eine auffallende Armut an elastischen Fasern fest, die meist nur im Bereiche zerstörter Gefäße in Form größerer Membranen vorkommen. Gegen die Peripherie des Tumors wird das Stroma zellreicher, weil der Kernegehalt

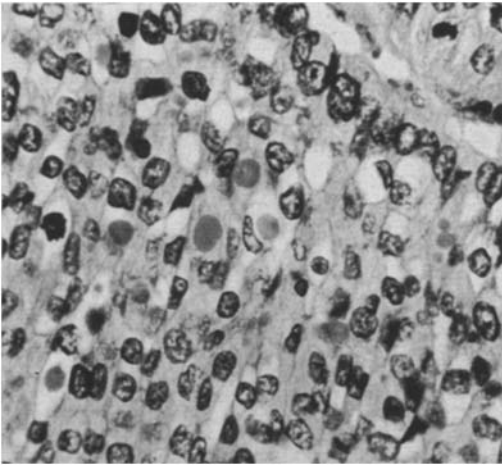


Abb. 3. Multiple tropfenförmige Einschlüsse in den Tumorzellen eines undifferenzierten Bronchialcarcinoms (E 3625/52); Formol, P.A.S. 560  $\times$ .

des Bindegewebes zunimmt und Entzündungszellen auftreten, die überwiegend Plasmazellen und Lymphocyten entsprechen. Kleinere Carcinome mit ausgedehnten Nekrosen zeichnen sich oft durch eine erhebliche eosinophile Infiltration ihres Stromas aus, die auch in den noch krebsfreien regionären Lymphknoten nachweisbar ist. Sie stellt offenbar eine besondere Reaktion auf die durch den Zellerfall frei gewordene Eiweißsubstanz

dar. In der Peripherie geht das Tumorgewebe meist in die sehr stark mit den erwähnten Entzündungszellen durchsetzten und verbreiterten Alveolaresepten über, die außerdem eine Vermehrung der argyrophilen Fasern aufweisen, so daß das Gesamtbild dem einer intraseptalen Entzündung entspricht.

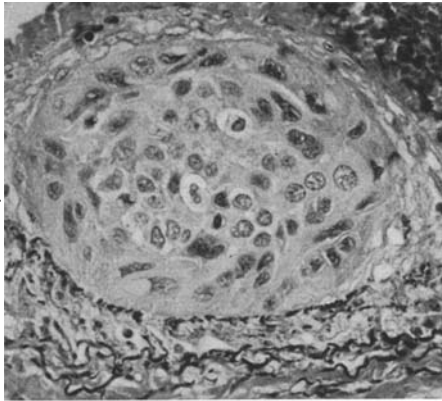
Mit den entzündlichen Veränderungen und der fortschreitenden Einbeziehung von Lungengewebe in das Stroma des Tumors gehen typische Veränderungen an den Arterien, Venen und Lymphgefäßen parallel. Zuerst läßt sich an den Gefäßen eine Zunahme des subintimalen Bindegewebes feststellen, das mit Plasmazellen, Lymphocyten und Leukocyten in wechselnder Menge durchsetzt ist. In etwas späteren Stadien engt die Zunahme des lockeren Bindegewebes die Gefäßlichtung erheblich ein und verschließt sie zuletzt völlig. Ab und zu bleibt der chronisch entzündliche Prozeß nicht auf die Intima beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf die angrenzenden Gefäßwandschichten. Schließlich kann auch die Gefäßlichtung durch frische oder bereits organi-

sierte Thromben verlegt sein. An den größeren Lymphgefäßen ist häufig ein Übergreifen des entzündlichen Prozesses von der Umgebung auf die an sich sehr zarte Gefäßwand festzustellen, wodurch dann sekundäre Intimaprolierationen ausgelöst werden. Je weiter die so veränderten Blut- und Lymphgefäße in das Stroma des Tumors einbezogen sind, desto größer ist die Destruktion ihrer Wand. Schließlich kann sie ein derartiges Ausmaß erreichen, daß die Gefäße nur noch als Fragmente zu erkennen sind. Die feingeweblichen Veränderungen entsprechen somit einer chronischen obliterierenden Endangitis, die bis zur völligen Zerstörung der Gefäße führen kann.

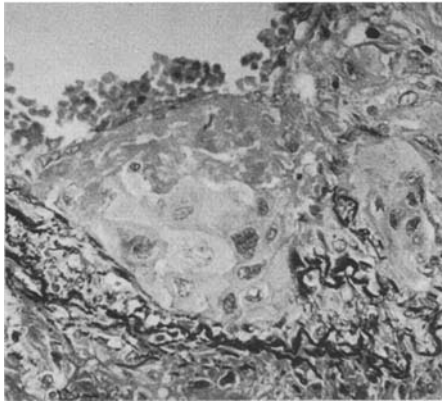
Bei 90% aller Krebse unseres Materials haben Gefäße mit chronisch endangitischen Veränderungen Geschwulstgewebe in ihrer Wand oder in der obliterierten Lichtung enthalten. Selbst wenn das Krebsgewebe von außen her die Gefäßwand durchsetzt und eine stärkere entzündliche Reaktion im Tumorstroma fehlt, ist die Intima meist dort, wo das Carcinom sie erreicht hat, bindegewebig verdickt und von Rundzellen durchsetzt, so daß das Krebsgewebe gegen die Gefäßlichtung durch einen schmalen Saum neugebildeten jungen Bindegewebes abgeschirmt ist. In den meisten Fällen wächst das Carcinomgewebe in der bindegewebig verdickten Intima in der Längsrichtung des Gefäßes weiter und bricht — wie an Serienschnitten festgestellt wurde — erst dort in die Gefäßlichtung ein, wo das Intimapolster sehr viel schmaler ist und die Neubildung des Bindegewebes in der Innenhaut mit der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors nicht Schritt gehalten hat. Dabei ist es auffällig, daß die mit dem strömenden Blut in Berührung kommenden Geschwulstzellen durch eine Fibrinschicht abgedeckt sind und häufig regressive Veränderungen in Form von Karyolyse oder schließlich eine vollkommene Zellauflösung zeigen können (Abb. 4). Im Gegensatz zu den Plattenepithelcarcinomen lösen die drüsigen Krebsformen entweder nur eine sehr schwache oder überhaupt keine Intimareaktion aus. Das drüsige Geschwulstgewebe, das von außen die Gefäßwand durchsetzt, zerstört wie die übrigen Krebsformen die elastischen Lamellen, so daß von diesen nur noch Bruchstücke verschiedener Größe zwischen den Krebssträngen liegen. Hat das Tumorgewebe die Intima erreicht, so wird die Innenhaut nicht sofort aufgelöst, sondern spannt sich zunächst noch über die vorwachsenden Krebszellen und schirmt sie so gegen den Blutstrom ab. Dabei kann es zu mitotischer Vermehrung der Endothelzellen kommen, deren geblähte Plasmaleiber knopfförmige Vorsprünge über den kleinen Krebszapfen bilden.

Das Knorpelgewebe des Ausgangsbronchus war bei allen Plattenepithelcarcinomen mehr oder weniger zerstört. Der Untergang des Knorpels erfolgt auf 2 Arten. Entwickelt sich um den wachsenden Tumor eine erhebliche entzündliche Reaktion, so wird das Knorpel-

gewebe durch das dem Geschwulstgewebe voransprossende entzündliche Granulationsgewebe wie bei einer Chondritis erschlossen. Ist jedoch die entzündliche Reaktion in der Umgebung des Tumors nur gering, so erschließen die Tumorzellen selbst das Knorpelgewebe.



a



b

Abb. 4 a u. b. Schnittserie durch eine kleine Lungenvene mit Krebsgewebe in der Intima (E 2882/52). a Krebsgewebe durch intimales Bindegewebe gegen die Gefäßlichtung abgedeckt, Zellstruktur des Tumors erhalten. b In die Lichtung eingebrochenes Geschwulstgewebe mit regressiven Veränderungen der innersten Tumorzellen; Formol, van Gieson-Elastica. 320 ×.

Die Veränderungen des dem Tumor benachbarten Lungengewebes sind im wesentlichen von 2 Faktoren abhängig, nämlich einerseits von dem Grad und der Auswirkung der durch den Tumor bedingten Stenose des Bronchus, von dem der Geschwulst ausgeht, andererseits von der Reaktion des Lungengewebes auf die herankriechende Tumorperipherie.

Die Stenose größerer Bronchialäste führt zur Rückstauung von Schleim. Durch sekundäre Infektion kann daraus eine chronische Bronchitis mit sekundären Bronchiektasen und schließlich eine ausgedehnte Herdpneumonie in den distal von der Stenose gelegenen Lungenabschnitten entstehen, die bis zur eitrigen Einschmelzung führen kann. Oft ist die Schleimretention nur von einer auffällig milden entzündlichen Reaktion begleitet. In diesen Fällen kann angenommen werden, daß eine Sekundärinfektion noch nicht wesentlich wirksam geworden ist, so daß die gestauten Sekretmassen allein

den Entzündungsreiz darstellen. Dabei werden die nur locker von Entzündungszellen durchsetzten Schleimmassen von umschriebenen Wandstellen kleinerer Bronchien aus durch ein Granulationsgewebe nach Art einer Bronchitis bzw. Bronchiolitis obliterans erschlossen und gleichen weitgehend den von HAMPERL beschriebenen Schleimgrenulomen.



Entzündliche Veränderungen als Folge der primären Tumorstenose waren in etwa 20% unseres Materials äußerst gering oder gar nicht vorhanden. In solchen Fällen folgt auf die Außenzone des Tumors eine meist nur sehr schmale Schale atelektatischen Lungengewebes, in dessen Alveolarlichtungen wechselnde Mengen von Ödemflüssigkeit liegen. An diese Schale schließt sich ein 2. Abschnitt von Lungengewebe an, dessen Alveolen zwar auch in wechselndem Ausmaß Ödemflüssigkeit enthalten aber sehr gut entfaltet sind. Das übrige zur Pleura hin gelegene Lungengewebe zeichnet sich durch sehr weite Alveolen aus, deren Septen manchmal wie bei einem Emphysem rarefiziert sind. Während in der sich unmittelbar an das Krebsgewebe anschließenden Schale eine vorwiegend plasmacelluläre intra-septale Entzündung ausgebildet ist, die mit einer erheblichen Verbreiterung der Alveolarwände einhergeht, ist in den peripher anschließenden Abschnitten nur eine vorwiegend perivasculäre, meist lymphocytäre Infiltration des Lungengewebes mit umschriebener Auftreibung der Alveolarsepten festzustellen, die auch Lymphknötchen enthalten, worauf besonders LÜDEKE hinweist. Diese peripheren Rundzellansammlungen sind meist mit einer erheblichen Erweiterung der begleitenden Lymphgefäße verknüpft. Die pralle Füllung dieser Gefäße mit Lymphe deutet auf eine erhebliche Behinderung des Lymphabflusses im Bereich des Tumors. Schließlich läßt sich in weiteren Stadien eine perivasculäre Sklerose mit Obliteration der Lymphgefäße feststellen, die in eine totale Sklerose der bindegewebig verbreiterten Alveolarsepten übergehen kann (Abb. 5).

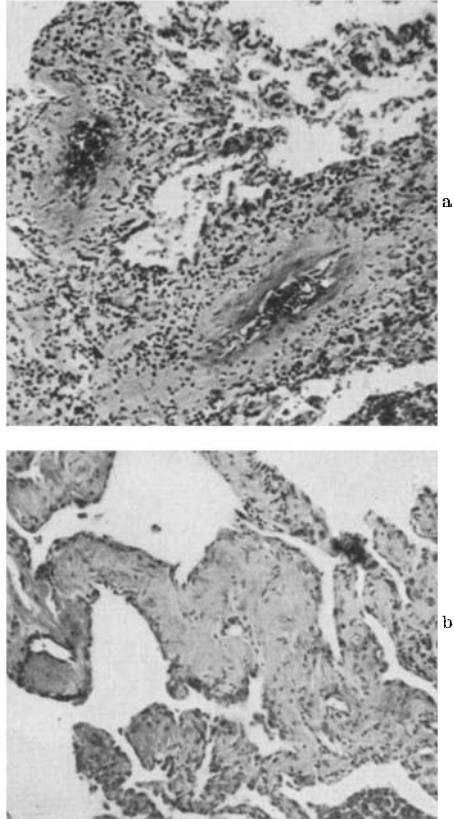


Abb. 5 a u. b. Perivasculäre Sklerose mit rundzelliger Infiltration (a) und vollständige Sklerose der verbreiterten Alveolarsepten (b) am Rande eines Carcinoms (E 4845/52); Formol, H.-E. 125 $\times$ .

Außer den bereits beschriebenen Veränderungen an den Gefäßen und am Stroma ist in der Nachbarschaft des Carcinoms eine gestaltliche Umwandlung der Alveolarzellen festzustellen. Ordnet man die Befunde nach dem Grade ihrer Schwere, so findet man in den Anfangsstadien eine auffallende Blähung des Zelleibes, in dem in wechselnder Menge kleinere und größere Vacuolen auftreten. Diese Vacuolen enthalten neben Neutralfetten reichlich doppelbrechende Lipoide, die nach den Untersuchungen von NISKANEN 50—80% betragen sollen. Die so veränderten Alveolarzellen springen knopfförmig gegen die Lichtung der Lungenbläschen vor, kleiden sie in späteren Stadien vollständig aus und lösen sich schließlich in die Alveolarlichtung hinein ab, so daß diese von den schaumzellähnlichen Elementen völlig ausgefüllt wird. Die Konturen der verschieden großen Vacuolen zeigen bei der Turnbullblaureaktion einen zarten blauen Saum, auch schon dann, wenn die Zellen noch mit den Alveolarsepten verbunden sind. Außerdem treten im Protoplasma bereits verschieden große Körnchen und Kügelchen auf, die sich bei der PAS-Färbung leuchtend rot darstellen lassen und von denen die größeren zentral eine sehr kleine rundliche Aufhellung haben. Diese PAS-positiven Körnchen liegen anfangs in unmittelbarer Nähe des Zellkernes und sind später unregelmäßig im Zelleib verteilt. Darüber hinaus zeichnen sich die Alveolarzellen häufig durch reichlich Kohlepigment aus, dessen Gehalt den der weiter in der Peripherie gelegenen Zellen übertrifft. Die Ausfüllung zahlreicher Alveolarlichtungen mit den erwähnten Schaumzellen ergibt schließlich das Bild einer Schaumzellpneumonie.

In den abgestoßenen lipidhaltigen Alveolarzellen sind die Kerne häufig doppelt; anscheinend regen die gespeicherten Substanzen amitotische Teilungen an. Diese Annahme wird bestätigt durch das Auftreten oft sehr zahlreicher vielkerniger Riesenzellen, die in manchen Fällen sogar die einkernigen Alveolarzellen an Zahl übertreffen.

Die Bildung der Schaumzellen ist nicht nur in unmittelbarer Nähe des Tumors, sondern mitunter auch in weit von der Geschwulst entfernten Partien festzustellen und erfolgt dann in mehr herdförmiger Verteilung. In manchen Fällen kommt es nicht nur im Bereich der Alveolen, sondern auch in den Septen des Lungengewebes zur Bildung von Schaumzellen (Abb. 6). In diesem Falle sind die Schaumzellen von einem dichten Netz aus argyrophilen Fasern umgeben. Die Schaumzellbildung führt zu einer erheblichen Verbreiterung der Alveolarsepten und zur Verkleinerung der Alveolarlichtungen. Die interstitiellen Schaumzellfelder können miteinander konfluieren und sind meist in geringem Ausmaß von einkernigen Rundzellen durchsetzt. Man findet häufig nur noch kleine Restalveolen, deren Zellen hochzylindrisch sind, dicht gedrängt stehen und die Restlichtung als Zylinderepithel auskleiden, so daß manchmal die Abgrenzung gegen Tumorzellen schwierig sein kann

(FISCHER). An ihrem apikalen Zellpol sind häufig Abschnürungsvorgänge ähnlich einer apokrinen Sekretion zu beobachten. Die abgestoßenen Protoplasmateilchen liegen meist frei in den Alveolarlichtungen. Durch zentralen Zerfall größerer intraseptaler oder intraalveolärer Schaumzellherde kommt es zur Ausfällung von Cholesterin in typischer Nadelform und schließlich zur Granulombildung mit mehrkernigen Riesenzellen um die Kristalle.

Die in den Alveolarzellen beobachtete positive Eisenreaktion um die Lipoidvacuolen des Plasmas ist anscheinend auf eine Störung des Eisenstoffwechsels der Zelle zurückzuführen, die mit der Speicherung von Fetten und Lipoiden beansprucht ist. Das Überangebot von Fett- und Lipoidsubstanzen in der Tumorperipherie beruht wohl nicht nur auf dem schon physiologischerweise sehr großen Lipoidgehalt des Lungengewebes, sondern auch auf dem vermehrten Gehalt an Cholesterin im Carcinom (KOUSMINE). Eine ähnliche Blaufärbung des Protoplasmas bei der Eisenfärbung

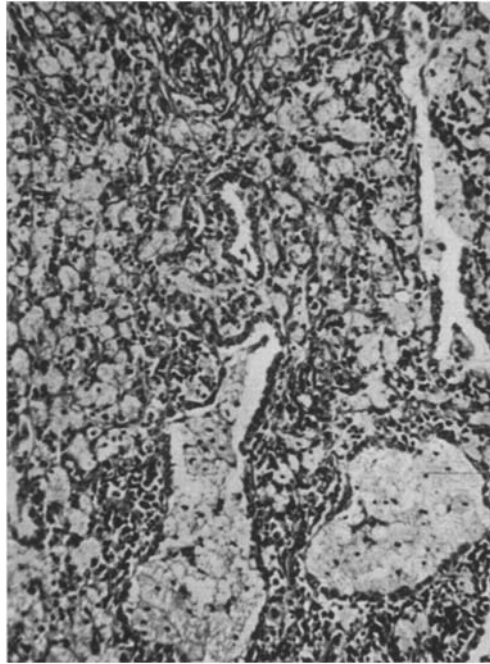


Abb. 6. Interstitielle Schaumzellpneumonie (E 3168/52) mit verschieden weiten Restalveolen; Formol, van Gieson-Elastica. 250  $\times$ .

kommt bei der Silikose vor und wurde im Experiment von FRESSEN und WEESE an mit Kollidon gespeicherten Zellen beobachtet. Offenbar kann zu einem späteren Zeitpunkt das kolloidal gelöste Eisen an die in den Alveolarzellen sich mit der PAS-Färbung rot darstellbaren Körnchen gebunden werden und dann als typisches Eisenpigment in Erscheinung treten. In diesem Sinne wären die PAS-positiven Zellgranula als die Proteidkomponente des Hämosiderins zu deuten, die GEDIGK und STRAUSS als Teilkomponente des Eisenpigmentes herausgestellt haben.

Das Wachstum der Bronchialcarcinome vollzieht sich entweder intraalveolar oder intraseptal oder aber gleichzeitig intraalveolar und intraseptal. Anaplastische Carcinome, die im allgemeinen keine stärkeren

entzündlichen Umgebungsreaktionen aufweisen, bevorzugen den intraalveolaren Weg, während die Plattenepithelcarcinome vorwiegend in den entzündlich verbreiterten Alveolarsepten wuchern aber außerdem den Weg über die Alveolen benützen. Ein rein intraalveoläres Wachstum wurde nur in einem Falle bei einem anaplastischen Carcinom in Form einer Krebspneumonie beobachtet. Die Grundstruktur der Alveolarsepten ist dabei vollkommen gewahrt, die Krebszellen füllen sämtliche

Lungenbläschen aus und stehen ganz wie die Fibrinmassen bei einer croupösen Pneumonie durch Stomata der Alveolarwände miteinander in Verbindung (Abb. 7). Eine Fibrinausschwitzung in den Alveolen, wie sei DIETRICH beschreibt, war nicht vorhanden.

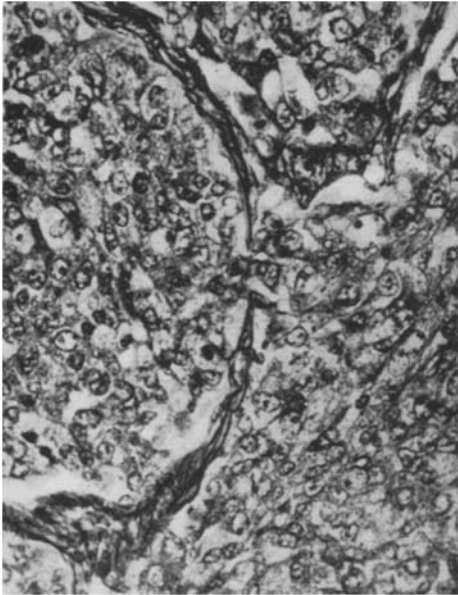


Abb. 7. Krebspneumonie (E 3295/52). Übergreifen des Tumorgewebes durch ein Stoma auf die benachbarte Alveole; Formol GOMORI. 250 ×.

Trifft ein Plattenepithelcarcinom auf eine Schaumzellpneumonie, so erschließen die Krebszellen die mit Schaumzellen gefüllten Lungenbläschen, indem sie die Alveole am Rande umwachsen. Je mehr sich die Krebszellen den Schaumzellen nähern und in ihren Verband eindringen, wandelt sich ihr Zellbild. Ihr Plasma wird ebenfalls auffallend hell,

feinvacuolig und enthält feintropfige Fettsubstanzen. In extremen Graden kann die Unterscheidung, ob es sich um eine Schaumzelle oder um eine Geschwulstzelle handelt, sehr schwer oder überhaupt unmöglich sein. Die mehrkernigen Riesenzellen einer Schaumzellpneumonie setzen den vorwachsenden Tumorzellen einen erheblichen Widerstand entgegen. Sie bleiben oft im Krebsgewebe erhalten, so daß es zu einer innigen Durchmischung von Tumor- und Riesenzellen kommen kann (Abb. 8). Kleine Krebsherde sind manchmal von den mehrkernigen Riesenzellen umschlossen. Man könnte das Bild auch dahin deuten, daß die Riesenzellen die Krebsinseln phagocytieren. Ob es sich dabei aber wirklich um einen Phagocytosevorgang handelt, läßt sich an Hand einzelner Beobachtungen nicht entscheiden.

Aus dem Verhalten des Krebsgewebes zu seiner Umgebung und aus den entzündlichen Veränderungen an der Tumorperipherie in Form der intraseptalen Entzündung oder der intraseptalen und -alveolaren Schaumzellpneumonie ergeben sich wesentliche Hinweise unter anderem auf Faktoren der Metastasierung. Die durch die intraseptale Entzündung ausgelösten endangitischen Veränderungen, die zum völligen Verschluß der Gefäßlichtung führen können, schaffen eine Barriere gegen den Einbruch des Carcinoms in die offene Blutbahn. Andererseits wird durch den Verschluß größerer Gefäße die Ernährung des Tumor-

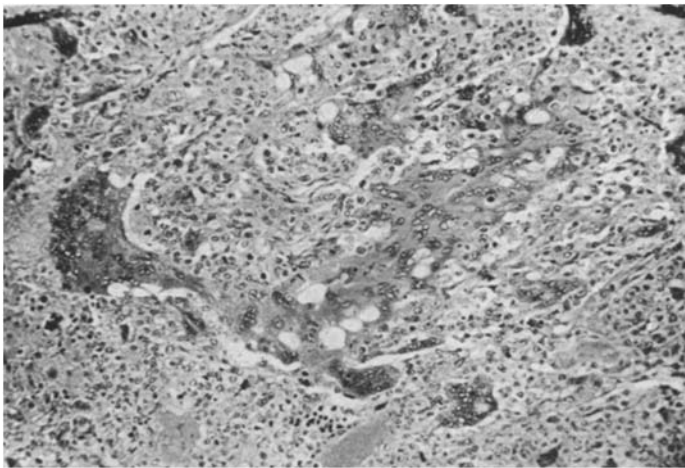


Abb. 8. Plattenepithelcarcinom mit mehrkernigen Riesenzellen untermengt (E 4235/52); Formol, van Gieson-Elastica. 125 ×.

gewebes erheblich gestört und das Auftreten von Nekrosen begünstigt. Die histologisch faßbare Obliteration größerer Gefäßäste kann die von SCHOENMACKERS und VIETEN beim Bronchialcarcinom festgestellten Gefäßfüllungsdefekte im postmortalen Angiogramm der Lunge weitgehend erklären. Bei umfangreichen Gefäßobliterationen ist ferner vorauszusehen, daß durch die Erhöhung des Widerstandes im kleinen Kreislauf eine Rechtsbelastung des Herzens eintritt. Die regressiven Veränderungen an den Tumorzellen, die beim Einbruch in die freie Gefäßlichtung in direkte Berührung mit dem Blutstrom gekommen sind, legen den Gedanken einer Krebszellschädigung durch im Blut vorhandene Stoffe nahe.

Wegen der Koppelung der Lymphbahnen an den Verlauf der Blutgefäße werden von dem entzündlichen Gefäßprozeß zwangsläufig auch die Lymphbahnen alteriert und schließlich zur Obliteration gebracht, so daß die lymphogene Aussaat erschwert ist. Dadurch findet auch die

beim Bronchialcarcinom nur selten vorkommende Lymphangiosis carcinomatosa, worauf besonders WALTHER hinweist, eine Erklärung. Bei den anaplastischen Carcinomen mit geringer oder sogar fehlender Stromareaktion ist es verständlich gemacht, daß es nicht nur viel früher zur Metastasierung auf dem Lymph- und Blutwege kommen kann, sondern daß auch die Wachstumsgeschwindigkeit des nicht durch eine entzündliche Barriere abgegrenzten Tumors unabhängig von seiner endogenen Wachstumspotenz größer ist.

Die Entzündungsvorgänge in der Tumorperipherie werden offenbar zum größten Teil durch den milden entzündlichen Reiz der Sekretrückstauung ausgelöst und setzen primär keine bakterielle Infektion voraus. Andererseits ist eine örtliche entzündliche Reaktion des Lungengewebes auf den herankriechenden Tumor ebenfalls nicht abzulehnen, so daß wohl beide Faktoren zusammen die entzündliche Umgebungsreaktion in den Frühstadien des Tumors formen. Bei der Schaumzellpneumonie ist die geringe Verbreiterung und die nur sehr leichte zellige Infiltration der Alveolarsepten auffällig. Sie gleichen weitgehend jenen Veränderungen, die SCADDING und CHIARI bei der nicht von Krebs ausgelösten Schaumzellpneumonie beschrieben haben. Es ist anzunehmen, daß es sich dabei um die gleichen, nicht unmittelbar an das Vorhandensein eines Tumors gebundenen pathogenetischen Zusammenhänge handelt, die beim Bronchialcarcinom letzten Endes weitgehend auf jenes Lungensegment beschränkt sind, das dem durch den Tumor stenosierten Bronchus zugeordnet ist. LÜDEKE bezeichnet deshalb diese entzündlichen Veränderungen als Obstruktionspneumonitis.

Die Veränderungen der Alveolarzellen legen den Gedanken nahe, daß durch therapeutische Aktivierung des Mesenchyms an der Tumorperipherie das Wachstum der Geschwulst beeinflusst werden könnte. Bei der hohen Speicherkapazität der Alveolarzellen in der unmittelbaren Umgebung des Carcinoms wäre daran zu denken, anticancerogene Stoffe auf dem Blutwege der Lunge zuzuführen, wo sie nach Stapelung in den aktivierten Alveolarzellen günstige Wirksamkeitsbedingungen vorfinden (MEESSEN).

Um die Geschlossenheit des einheitlichen Untersuchungsmaterials zu wahren, seien anhangsweise seltener zu beobachtende Geschwülste der Lungen kurz erwähnt und dabei nur jene Befunde herausgestellt, die einerseits von dem üblichen Gewebsbild abweichen, andererseits für die Deutung der formalen Genese von Bedeutung sind.

In diese Gruppe gehören 4 Bronchuscarcinome. In allen Fällen handelte es sich um Frauen im Alter von 41, 42, 43 und 57 Jahren. Die Geschwülste befanden sich im Oberlappen- und Unterlappenbronchus der linken und im Haupt- und Mittellappenbronchus der rechten Lunge. Sie erreichten Walnuß- bis Kartoffelgröße, saßen breitbasig der Bronchial-

wand auf und füllten die zum Teil sehr erheblich erweiterte Bronchiallichtung aus. Meist reichten sie zapfenförmig in die Lichtung des vorgeschalteten Bronchus hinein. Die Oberfläche aller Tumoren war glatt und glänzend.

In ihrem histologischen Aufbau stimmen die Geschwülste weitgehend überein. Das Tumorgewebe erfaßt alle Wandschichten des Bronchus und hat an mehreren Stellen den Bronchialknorpel arrodiiert. Die sehr regelmäßig gebauten, kleinen Tumorzellen sind trabekulär, alveolär oder diffus angeordnet und bilden nur selten kleine drüsenähnliche Hohlräume. Diese Hohlräume weisen ab und zu einen schwach eosinophil färbbaren sekretähnlichen Inhalt auf, der sich mit der PAS-Färbung rötlich darstellt, jedoch keine einwandfreie positive Schleimreaktion mit Mucikarmin gibt. In einzelnen Gruppen konnten mit der Versilberung nach BODIAN-HAMPERL argyrophile Körnchen in geringem Ausmaß dargestellt werden. Sie belegen die erstmals von HAMPERL herausgestellte Beziehung dieser relativ gutartigen Bronchialtumoren zu den Carcinoiden des Verdauungsschlauches, worauf neuerdings JAEGER nochmals hingewiesen hat.

Als besonderer Befund wurde in 3 der von uns untersuchten Bronchuscarcinoiden reichlich Knochengewebe im Stroma der Tumoren festgestellt, das schon beim Durchschneiden der Geschwülste durch seine Härte auffiel und mit der Lupe als korallenstockähnliches Geflecht zu erkennen war. In den zentralen Abschnitten der Tumoren besitzt das Knochengewebe einen sehr regelmäßigen lamellären Bau und bildet Knochenstangen, die Hohlräume verschiedener Weite umschließen. In diesen liegen einerseits lockeres Binde- und Fettgewebe oder regelrechte Blutbildungsherde, andererseits Nester von Tumorzellen, die stellenweise lakunenartig in das Knochengewebe eingewachsen sind. In anderen Abschnitten liegen sie manchmal nach Art schmaler Zellsäume am Rande des Knochengewebes und sind von ihm durch einen schmalen Streifen osteoider Substanz getrennt. In der Tumorperipherie enthalten die Bindegewebssepten primitives Knochengewebe. Eine Beziehung des Knochens zum Bronchialknorpel konnte nicht festgestellt werden.

Das Vorkommen von Knochengewebe in epithelialen Geschwülsten ist relativ selten (GRUBER). Für die Bronchialcarcinoiden hatte der eine von uns (LANGER) an Hand eines dieser Fälle das Vorkommen des Stromaknochens bereits aufgezeigt und angenommen, daß seine Entstehung unabhängig von der Entwicklung des Tumorparenchyms erfolge. Die Feststellung einer stellenweise innigen Verknüpfung zwischen den Tumorzellen mit dem Knochengewebe bzw. der osteoiden Substanz in den beiden anderen Fällen, legen für die Entstehung des Knochengewebes den Gedanken einer stofflichen aber morphologisch

nicht faßbaren Induktionswirkung vom Tumorparenchym auf das bindegewebige Stroma nahe, ohne sie aber hinreichend begründen zu können. Ebenso lassen sich keine bindenden Schlüsse auf die Zeitspanne, die für die Bildung des Knochengewebes notwendig ist, aus dem morphologischen Befund ziehen. Im Gegensatz zu GRUBER halten wir aber wegen der geringen Wachstumspotenz dieser Tumoren eine Beziehung zwischen dem Alter der Geschwulst und der Knochenentwicklung, trotz der Möglichkeit experimentell in relativ kurzer Zeit eine Knochenneubildung auszulösen, für wahrscheinlich (LANGER und BAUM).

In die Gruppe der seltenen Lungentumoren ist noch ein Fall eines sog. Alveolarzellcarcinoms einzureihen. Es handelte sich um eine 56 Jahre alte Frau. Wegen Verdachtes auf eine chronische Pneumonie wurde ihr der rechte Lungenunterlappen operativ entfernt. Seine Schnittfläche war mit hirse Korn- bis linsengroßen weißlichen Herden übersät, die hiluswärts zu etwas größeren Herden konfluieren und sich deutlich gegen das dunkelgraurote luftarme und zum Teil feste Lungengewebe absetzten.

Histologisch ist die Alveolarstruktur in diesen Herden erhalten. Die Lungenbläschen sind von einem sehr regelmäßigen hochprismatischen Epithel ausgekleidet, dessen Zellen einen basal gelegenen Kern von zartem Chromatingefüge und von rundlicher bis ovaler Form besitzen. Am apikalen Pol ist das Zellplasma mit der PAS-Färbung rot tingierbar und gibt auch eine leichte Rotfärbung mit Mucikarmin. Darüber hinaus sind häufig Abschnürungen des Protoplasmas in Form verschieden großer kugeliger Gebilde festzustellen, die zum Teil losgelöst in den Lichtungen der Alveolen liegen und dabei ihre intensive Rotfärbung zu einem mehr violetten Farbton geändert haben. Auf Serienschnitten zeigt sich, daß immer die einem Bronchiolus terminalis zugeordneten Alveolen von diesem ortsfremden Epithel ausgekleidet sind (Abb. 9). Der Übergang des Epithels vom Bronchiolus zum Tumorepithel ist teils scharf, teils fließend. An diesen Übergangsstellen kommen auch kleine papilläre Bildungen vor. Ein Flimmerbesatz ist an den Tumorzellen nicht mit genügender Sicherheit festzustellen, wenn auch einzelne Zellen sehr feinfädige, den Flimmerhaaren ähnliche Fortsätze aufweisen. Diese an die Bronchioli gebundenen Veränderungen sind besonders hiluswärts mit einer chronischen Pneumonie verknüpft. Die Wand einzelner größerer Bronchien ist nahe der Lungenwurzel von den ortsfremden Epithelformationen durchsetzt, die zwar zum Teil mit den Schleimdrüsen der Bronchialwand in Verbindung stehen aber keinen Zusammenhang mit dem Epithel der Bronchialschleimhaut aufweisen.

Die festgestellten multiplen nodulären Geschwulstherde sind jener Tumorform zuzordnen, die als Lungenadenomatose oder Alveolarzell-



carcinom usw. bezeichnet wird. Hinsichtlich der regelmäßigen Form und des färberischen Verhaltens der Geschwulstzellen sowie ihrer Beziehung zum Epithel der Bronchioli nehmen wir in Übereinstimmung mit HUTCHINSON an, daß im vorliegenden Falle die Geschwülste aus dem Epithel der kleinsten Bronchien hervorgegangen sind. Das Fehlen eines eindeutig als Primärtumor anzusprechenden größeren Geschwulstknotens macht — im Gegensatz zu der Beobachtung von WERNER-KRAUSHAAR und LÜDEKE — eine multizentrische Entstehung wahr-

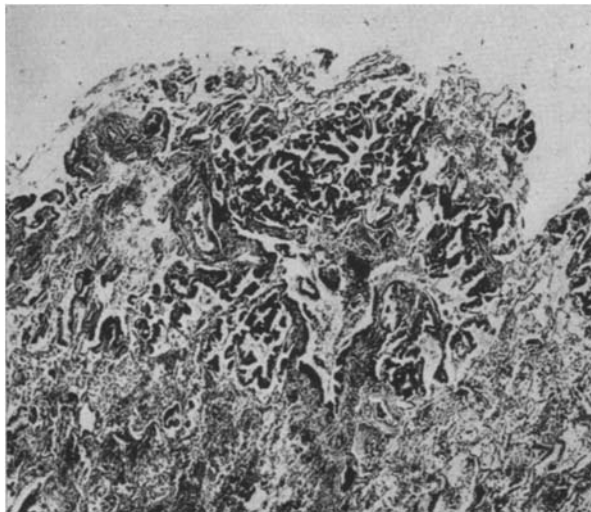


Abb. 9. Nodulärer Herd eines sog. Alveolarzellcarcinoms (E 4742/52). Tumorgewebe auf das Versorgungsgebiet eines kleinen Bronchus beschränkt; Formol, van-Gieson-Elastica. 30 ×.

scheinlich, zumal eine so gleichmäßige Verteilung der Herde in dem Lungenlappen bei einer Verschleppung der Tumorzellen durch das Bronchialsekret ungewöhnlich wäre. Das Vorkommen von Tumorgewebe in der Wand größerer Bronchien spricht trotz der ruhigen Zellstruktur für sein malignes Verhalten. An Hand der einen Beobachtung kann generell zur Frage der Pathogenese des sog. Alveolarzellcarcinoms nicht Stellung genommen werden. Möglicherweise haben die schon zahlreicher bisher in der Literatur mitgeteilten Fälle nur die strukturelle Ähnlichkeit gemeinsam und sind hinsichtlich ihrer formalen Genese unterschiedlich.

#### *Zusammenfassung.*

1. Das 194 epitheliale Geschwülste der Lunge umfassende Operationsmaterial gliedert sich in 189 Bronchialcarcinome, 4 Bronchuscarcinome und 1 sog. Alveolarzellcarcinom. Unter den Tumorträgern überwiegt

das männliche Geschlecht mit einem Durchschnittsalter von 50 bis 60 Jahren. Die Bronchialcarcinome werden in 3 Gruppen unterteilt, der Gestaltwandel innerhalb einer Tumorform aufgezeigt und das Vorherrschen der Plattenepithelkrebse im Operationsgut erörtert.

2. Das Stroma ist entsprechend den einzelnen Carcinomtypen mengenmäßig verschieden. Über den größten Anteil verfügt das Plattenepithelcarcinom. Sein Stroma ist häufig durch eine erhebliche entzündliche Infiltration und vorwiegend endangitische Veränderungen seiner Blut- und Lymphgefäße ausgezeichnet. In den entzündlich veränderten Gefäßen wurde in 90% aller Fälle Krebsgewebe gefunden, das häufig an den Stellen regressive Zellveränderungen aufwies, wo es mit dem Blut in direkter Verbindung stand.

3. Der Knorpel des Bronchus, von dem der Tumor ausgeht, kann entweder durch das Neubildungsgewebe selbst oder durch das ihm voransprossende entzündlich veränderte Bindegewebe erschlossen werden.

4. Die entzündlichen Veränderungen des dem Tumor benachbarten Lungengewebes werden beschrieben und teils als sekundäre Folge der durch den Tumor bedingten Stenose des Bronchus, teils als eine Reaktion des Lungengewebes auf die herankriechende Tumorperipherie angesehen. Auf die Bildung der intraalveolären und intraseptalen Schaumzellpneumonie wird hingewiesen.

5. Die morphologisch faßbaren Veränderungen im Stroma und in der Peripherie der Carcinome sind nicht nur für das örtliche Wachstum, sondern auch für die lymphogene und hämatogene Aussaat des Neoplasmas — abgesehen von seiner endogenen Wachstumspotenz — von Bedeutung.

6. Von den 4 untersuchten Bronchuscarcinoiden wurde in 3 Fällen Knochengewebe im Stroma und argyrophile Granula in einzelnen Tumorzellen festgestellt. Für das untersuchte sog. Alveolarzellcarcinom wird das Epithel der terminalen Bronchien als Ausgangsgewebe angesehen.

#### Literatur.

- ALBERTINI, A. v.: Schweiz. med. Wschr. 1951, 659. — BECKER, W.: Chirurg 1950, 435. — BERG, W.: Mschr. Krebsbekpf. 8, 193 (1940). — BJÖRK, V. O.: Acta chir. scand. (Stockh.) 95, Suppl. 123 (1947). — BJÖRKMANN, St.: Nord.med. Tskr. 1943, 861. — BLANCHARD, A. J., and R. W. BELL-IRVING: Canad. Med. Assoc. J. 67, 431 (1952). — CHIARI, H.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 269, 125 (1951). — DIETRICH, A.: Z. Krebsforsch. 51, 296 (1941). — FISCHER, W.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. III/3, Berlin: Springer 1931. — Zbl. Path. 91, 45 (1953). — FRENSEN, O., u. H. WEESE: Beitr. path. Anat. 112, 45 (1952). — GEDIGK, P., u. G. STRAUSS: Virchows Arch. 324, 373 (1953). — GRUBER, Gg.: Zbl. Path. 90, 417 (1953). — JÄGER, J.: Z. Krebsforsch. 59, 623 (1954). — HAMPERL, H.: Virchows Arch. 300, 46 (1937). — Wien. klin. Wschr. 1950, 109. — Strahlenther. 86, 377

(1952). — HOESSLY, G. F.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **10**, 302 (1947). — HUEPER, W. C.: The Proceeding of the seventh Saranac Symposium on Pneumoconiosis 1953. — HUTCHINSON, H. E.: Cancer (N. Y.) **5**, 884 (1952). — KOCH, O.: Z. Tbk. **94**, 23 (1950). — KOUSMINE, C.: 5. Internat. Krebskongr. Paris 1950. — LANGER, E.: Zbl. Path. **89**, 39 (1952). — LANGER, E., u. E. BAUM: Hautarzt (im Druck). — LIEBOW, A. A.: Atlas of Tumor Pathology. Washington 1952. — LÜDEKE, H.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **277**, 36 (1953). — LÜTHI-MICHAUD, M. L.: Inaug.-Diss. Zürich 1949. — MEESSEN, H.: Ärztl. Forsch. **8**, 481 (1954). — NISKANEN, H. O.: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **80** (1940). — OBIDITSCH-MAYER, I., u. E. STRAHBERGER: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **271**, 281 (1952). — ROSAHN, P. D.: Arch. of Path. **29** (1940). — SCADDING, R.: Proc. Roy. Soc. Med. **31**, 1259 (1938). — SCHOENMACKERS, J., u. H. VIETEN: Fortschr. Röntgenstr. **77**, 14 (1952). — Atlas postmortaler Angiogramme. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — WALTHER, H. E.: Krebsmetastasen. Basel: Benno Schwabe 1948. — WÄTJEN, J.: Med. Clin. **13**, 349 (1949). — WEIGL, A.: Helvet. med. Acta **7**, 142 (1940). — WERNER-KRAUSHAAR, H.: Verh. dtsh. Ges. Path. **1952**, 282. — WESTERMARK, N.: Nord. med. Tsk. **1943**, 864.

Priv.-Doz. Dr. E. LANGER, Düsseldorf,  
Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie.

---