

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau [Dir. Prof. Dr. Henke].)

## **Zur Auffassung der sog. Carcinoide der Appendix als Progonoblastome.**

Von

**Wilhelm Schober,**

appr. Arzt, Volontärarzt am pathol. Institut.

(Eingegangen am 27. November 1920.)

Die Frage der sog. Carcinoide der Appendix ist zunächst rein nach dem morphologischen Vergleich mit anderen Tumoren beurteilt worden. Im Verfolg dieser Auffassung wurde auf Grund der mikroskopischen Bilder ein infiltratives Vordringen eigentümlicher, epithelialer Schläuche in die glatte Muskulatur angenommen und, da man daraus mit einer gewissen trügerischen Sicherheit den Schluß eines infiltrativen Wachstums zog, wurde die Geschwulstbildung in die Klasse der Carcinome eingereiht. So wurden die Carcinoide der Appendix und die ihnen nach Bild und Wesen gleichzustellenden Carcinoide des Dünndarms als „primäre Darmkrebse“ von Lubarsch<sup>21)</sup>, Nothafft<sup>27)</sup>, Marckwald<sup>22)</sup> u. a. beschrieben. Auch Oberndorfer<sup>28)</sup>, der später auf Grund eingehender Studien zu ganz anderen Ergebnissen und zu einer ganz anderen Ansicht kam, schloß sich zunächst diesem Standpunkt an und stellte noch 1901 in einer Publikation die Diagnose „primäre, multiple Lymphgefäßcarcinome“, wobei ihn die Wucherung der Endothelien in den den Tumorknoten benachbarten Lymphgefäßen zu der Anschauung veranlaßt hatte, daß die Neubildung von den Lymphgefäßen ausginge — ein Urteil, das der Autor in einer späteren Arbeit selbst widerruft.

Gegenüber der unwidersprochen gebliebenen Einreihung der Carcinoide in die Gruppe der Carcinome bedeutete es eine Wandlung, als Oberndorfer<sup>29)30)</sup> 1907 mit seiner ersten größeren Arbeit hervortrat und auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft in Dresden unter Zustimmung einer Reihe namhafter Pathologen wie Heller und Eugen Albrecht darauf hinwies, daß es sich nicht um Carcinome, sondern wahrscheinlich um Gewebsmißbildungen handle, die den Nebenzusatzanlagen und intestinalen Adenomyomen [Trappe<sup>47)</sup>] sehr nahe stünden. Er war es auch, der damals die seither eingeführte Bezeichnung „Carcinoide“ in Vorschlag brachte. Nun beginnt eine unter verschiedenen Gesichtspunkten geführte Erörterung über das

Wesen dieser eigentümlichen Geschwülste. In den führenden Lehrbüchern findet die geänderte Auffassung ihren Niederschlag in folgender Weise. Ribbert<sup>37)</sup> hält die Carcinoide für Entwicklungsstörungen, bei denen „die Grenzen der einzelnen Darmschichten nicht genau eingehalten werden“. Kaufmann<sup>19)</sup> ist geneigt, wenigstens einen Teil dieser Gebilde als echte Carcinome anzusprechen — er nennt sie *Carcinoma solidum globocellulare* und *Carcinoma cylindrocellolare solidum*, — Borst<sup>4)</sup> dagegen bezeichnet diese Tumoren als Gewebsmißbildungen und angeborene Heteroplasien und weist darauf hin, daß manche Carcinoide an unvollkommene Pankreasanlagen erinnern. In dem Lehrbuch von Schmaus-Herxheimer<sup>17)</sup> wird die Herkunft von Pankreaskeimen für einen Teil der Fälle behauptet und das Vorkommen maligner Entartung betont. Auch in Originalarbeiten wird zu der neuen Auffassung von den carcinoiden Tumoren teils in zustimmendem, teils in ablehnendem Sinne Stellung genommen. So gelangen Toenniessen<sup>45)</sup>, Goetjes<sup>13)</sup>, Sitsen<sup>42)</sup>, Voeckler<sup>49)</sup> auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Urteil, daß in den Carcinoiden gutartige, epitheliale Wucherungen zu erblicken seien, dagegen halten Borrmann, Bunting, Burckhardt<sup>6)7)</sup>, von Gaza<sup>11)</sup>, Hanser<sup>16)</sup>, Rogg<sup>38)</sup>, Batzdorff<sup>3)</sup> u. a. an der allgemeinen Carcinomdiagnose fest.

Es hatte natürlich schon längst auffallen müssen, daß das Auftreten, die Art des Wachstums, die klinischen Erscheinungen, kurz das ganze Wesen dieser Tumoren nicht mit den Vorstellungen sich deckte, die man in altgewohnter Weise sich zu machen pflegte, wenn man im mikroskopischen Bilde die Diagnose „Carcinom“ gestellt hatte. Es möge hier kurz auf die Eigentümlichkeiten hingewiesen werden, die für unsere Tumoren in klinischer Beziehung charakteristisch sind. Es handelt sich meist um kleine, oft multiple Geschwülste, die außerordentlich langsam wachsen und fast nie über Bohnengröße hinausgehen. Nur ein einziger Fall, von Ransom<sup>35)</sup> beschrieben, ist bekannt, wo der Tumor Nußgröße erreichte. Klinische Erscheinungen machen diese Geschwülste im allgemeinen überhaupt nicht. Sie werden bei alten Leuten als zufällige Sektionsbefunde oder auch häufig bei jugendlichen Individuen gelegentlich einer Appendektomie entdeckt. Andererseits wird allerdings auch die Hypothese vertreten, daß die Tumoren Ursache von krampfartigen Kontraktionen sein können, die dann den appendicitischen Anfall vortäuschen. So erklärt man die Fälle, in denen an einem wegen Appendicitis entfernten Wurmfortsatz keine Entzündung, wohl aber ein carcinoider Tumor gefunden wird. Auch wird behauptet, z. B. von Rogg, daß die Carcinoide wegen ihrer Prominenz in das Appendixlumen hinein Veranlassung zu mechanischen Insulten sein können, in deren Gefolge dann die Appendicitis auftritt. Als Prädiaktionsalter glauben Hanser und Rogg an Hand einer Statistik von

148 Fällen das dritte Lebensdezennium feststellen zu müssen. M. E. wird aber dieses Resultat dadurch stark beeinflusst, daß man die infolge Appendicitis exstirpierten Wurmfortsätze sehr häufig histologisch untersucht — es handelt sich bei der Appendektomie doch meistens um Individuen im Alter von 15—30 Jahren —, während die durch Sektion gewonnenen Wurmfortsätze von Individuen, deren Krankheit mit der Appendix nichts zu tun gehabt hat, keineswegs überall systematisch durchuntersucht werden. Ich glaube vielmehr, daß es sich um angeborene Tumoren handelt, die in jedem Lebensalter gleich häufig gefunden werden können. Ein weiteres sehr wesentliches Charakteristikum der Tumoren ist es, daß sie keine Tendenz zum infiltrativen Wachstum und keine Metastasenbildung zeigen, kurz, daß sie, wie Oberndorfer sagt, „anscheinend harmlos“ sind. Gibt es aber Carcinome, die derartige Eigenschaften auf sich vereinigen? Oder, wenn man die Frage anders formuliert: sollten in unseren Tumoren der Appendix Geschwülste gegeben sein, die morphologisch zweifellos die Eigenschaft der Carcinome besitzen, biologisch aber nicht?

Dem relativ häufigen Befund dieser Tumoren steht die wichtige Tatsache gegenüber, daß man nur sehr selten aus ihnen einen Metastasen bildenden oder auch nur beträchtliche Größe erreichenden Tumor sich entwickeln sah. Um trotzdem die Geschwulstnatur im Sinne des Carcinoms aufrecht erhalten zu können, hat man zu einer Reihe von Hypothesen gegriffen. Eine oft erörterte Auffassung ist die, daß es sich um Basalzellenkrebs im Sinne Krompechers handele. Neben Bunting und Borrmann ist besonders Burckhardt<sup>6)7)</sup> in zwei ausführlichen Arbeiten für diese Anschauung eingetreten und glaubt als Stütze seiner Hypothese neben anderem die geringe Differenzierung der Tumorzellen und die relative Gutartigkeit der Geschwülste anführen zu können. Metastasen hält er für erwiesen, er bestreitet den von anderen Autoren hervorgehobenen organartigen, regelmäßigen Aufbau, der besonders Toenniessen<sup>45)</sup> aufgefallen war und 1912 von Saltykow<sup>39)</sup> bestätigt wurde, und rückt scharf ab besonders von dem letztgenannten Forscher, indem er die Tumoren für „absolut verschieden von Adenomyomen und Pankreasanlagen“ erklärt. Gegen Burckhardts Auffassung aber läßt sich einwenden: die Tumorzellen haben einen völlig abweichenden Typus von den irgendwie in Frage kommenden Basalzellen der Darm-schleimhaut, sie haben strukturell und färberisch nichts mit ihnen gemein. Außerdem bleibt das Basalzellencarcinom trotz seiner relativen Gutartigkeit immer Carcinom mit den bekannten Eigenschaften eines malignen Tumors, wenn auch der zeitliche Ablauf der Carcinomentwicklung langsamer ist als bei anderen Geschwülsten.

Eine zweite Einwendung, die die Carcinomnatur der Carcinoide beweisen soll, gipfelt in der Behauptung, daß doch Metastasen beobachtet

worden sind. Derartige Beobachtungen sind bisher in 5 Fällen veröffentlicht worden, von Ransom<sup>35)</sup>, Marckwald<sup>22)</sup>, Versé<sup>48)</sup>, Evstratoff-Kreidenko<sup>10)</sup> und Hagemann<sup>15)</sup>; sie müssen einzeln einer Kritik unterzogen werden. Vorangestellt werden soll der Fall von Versé, wo zahlreiche hämorrhagische Metastasen in den mesenterialen Lymphdrüsen nachgewiesen wurden. Es handelt sich in diesem Falle um ein Carcinoid mit echter Metastasenbildung, also um ein Carcinom, das sich aber m. E. erst sekundär aus einem lange Zeit harmlos gebliebenen Carcinoid entwickelt hat. Damit wäre einer der nicht allzuhäufigen Fälle maligner Entartung gegeben, der unserer späterhin zu erörternden Auffassung von den carcinoiden Appendixtumoren nicht widerspricht.

Bei dem vor kurzem von Hagemann mitgeteilten Fall lautet die pathologisch-anatomische Diagnose im Sektionsprotokoll: „Kleiner, infiltrierender Krebs des Wurmfortsatzes, ausgedehnte Metastasen des Netzes, Mesenteriums, des Zwerchfells, der Darm- und Magenserosa, der retroperitonealen, peripankreatischen und mesenterialen Lymphknoten; zahlreiche und sehr große Metastasen der Leber; Einwucherungen von Lymphknoten- und Gekrösemetastasen in den Ductus choledochus, Magen, Milz, Dünn- und Dickdarm; große Metastasen am Beckenboden.“ An der Echtheit dieses Carcinoms kann nicht gezweifelt werden. Doch möchte ich mich auf einen Hinweis von Hanser und Rogg beziehen, daß es ein echtes Zylinderepithelcarcinom der Appendix gibt. Denn die Darmschleimhaut verfügt ja überall über die Potenz aus ihren regulären Epithelien gelegentlich ein Carcinom zu bilden. Ein derartiger Fall scheint der Publikation Hagemanns zugrunde zu liegen. Auch Hagemann selbst erwähnt in der Beschreibung seiner mikroskopischen Bilder Befunde, die von dem üblichen Bilde der Carcinome wesentlich abweichen. So spricht er von etwas höheren zum Teil sogar ausgesprochen zylindrischen Formen der Epithelzellen, von dem Fehlen der bei den Carcinoiden üblichen Einförmigkeit, von reichlichen Kernteilungsfiguren — alles Momente, die mir die oben ausgesprochene Vermutung nahelegen.

Der von Marckwald veröffentlichte Fall betrifft einen zufälligen Sektionsbefund bei einer 65jährigen Frau. Im Jejunum fand sich ein „kleines Dünndarmcarcinom“, von Marckwald als Frühstufe eines sich entwickelnden Carcinoms aufgefaßt, — mit großer Wahrscheinlichkeit hat es sich um ein Carcinoid gehandelt. Im gleichen Schnitt des Tumörpräparates entdeckte nun dieser Autor „etwa 1,5 mm vom letzten Carcinomausläufer entfernt“, in gleicher Höhe der Submucosa ein Zellkonglomerat, das ohne jeden Zusammenhang mit dem „Carcinom“ stand. Marckwald glaubt damit eine Metastase in einem Lymphgefäß gesehen zu haben. Ich glaube nicht, daß es sich um eine Metastasierung

handelt, sondern halte den von Marckwald selbst geäußerten Gedankengang, den er allerdings nicht zur Erklärung seiner mikroskopischen Bilder heranzieht, für unbedingt richtig. Marckwald sieht nämlich den Ausgangspunkt für seinen Tumor in einem „versprengten Keim“ und meint, „prinzipiell könnten diese gesprengten Keime auch in der Mehrzahl vorhanden sein“. Warum sollte das oben erwähnte Zellkonglomerat nicht ein solcher zweiter gesprengter Keim sein? Dieser Gedanke wird uns noch späterhin bei der Deutung der eigenen Präparate beschäftigen.

So bleiben noch die beiden Publikationen von Evstratoff-Kreidenko und Ransom für eine kritische Beleuchtung übrig. Beide Male ist der Sitz der Metastase die Leber, was bei einem primären Tumor des Darmtractus an sich nichts Besonderes ist, was aber hier die gemeinsame Besprechung dieser „Metastasen“ rechtfertigen soll.

Evstratoff-Kreidenko beschreibt multiple aus dem Ileum eines 67jährigen Mannes stammende Tumoren, deren größte 1 cm im Durchmesser erreichen. Gleichzeitig fand sich im linken Leberlappen ein kirschgroßer Knoten, der makroskopisch als Adenom angesprochen worden war, sich aber bei genauer Untersuchung als identisch mit den Ileum-Tumoren erwies. Das veranlaßte die Verfasserin den Lebertumor als Metastase der „multiplen, primären, beginnenden Darmkrebse“ ihres Falles zu bezeichnen. Daß diese beginnenden Darmkrebse den Carcinoiden Oberndorfers zuzurechnen sind, erscheint mir auf Grund der Beschreibung außer Zweifel.

In Ransoms Publikation wird ein primäres, in der Nähe der Ileocaecalklappe gelegenes nußgroßes „Ileumcarcinom“ bei einer 50jährigen Frau ausführlich besprochen; außerdem fanden sich noch eine Reihe kleiner Ileumtumoren. Ransoms mikroskopische Bilder, die der Arbeit beigelegt sind, decken sich mit meinen eigenen Präparaten — seine „Ileumcarcinome“ müssen eben heute auch als Carcinoide betrachtet werden. Was dieser Fall mit dem vorigen gemeinsam hat, das sind die „numerous cancerous nodules“ in der Leber. Außerdem erwähnt Ransom noch krebsige, periportale Drüsen und sieht sowohl hierin als in den Knoten der Leber Metastasen seiner Ileumtumoren.

In den beiden letztgenannten Fällen waren Knoten der Leber, die sich in Zellstruktur und Aufbau als identisch mit den Darmtumoren erwiesen hatten, als Metastasen derselben gedeutet worden. Man könnte vielleicht an die Möglichkeit denken, daß es sich bei dem knotigen Gebilde in der Leber ebenso wie bei den Darmtumoren um primäre gesprengte Keime handeln könnte. Die später folgende Betrachtung über die phylogenetische Entwicklung des Pankreas könnte diesen Gedanken nahelegen; niemals freilich könnte mit dieser Theorie eine Erklärung für die krebsigen, periportalen Drüsen Ransoms gegeben werden.

Ich möchte mich daher in den beiden Fällen Ransoms und Evstratoff-Kreidenkos dem Standpunkt dieser Autoren anschließen, daß hier echte Metastasierung zweier Ileumcarcinome vorliegt. Der Ausgangspunkt dieser Carcinome ist, wie ich glaube, in Carcinoiden zu suchen, die früher lange Zeit hindurch durchaus gutartig geblieben waren.

So halte ich unter den in der Literatur verzeichneten Fällen tatsächlich im Falle Versés und wohl auch in den von Ransom und Evstratoff-Kreidenko mitgeteilten Fällen sichere Metastasierungen carcinoider Tumoren für gegeben.

Nur kurz soll noch der Versuch einer Erklärung der carcinoiden Appendix Tumoren erwähnt werden, mit dem Milner<sup>24)</sup><sup>25)</sup> hervortrat. Er glaubt, daß es sich um entzündliche Endothelwucherungen der Lymphgefäße handelt. Diese Hypothese hat vielfachen Widerspruch herausgefordert — so haben sich insbesondere Aschoff<sup>1)</sup>, Borst<sup>4)</sup>, Dietrich<sup>9)</sup> und Hagemann<sup>15)</sup> dagegen erklärt —, und sie ist heute für die Diskussion als erledigt zu betrachten.

Für die Stellung unserer Appendix Tumoren im System der Geschwülste und für ihre Erklärung am bedeutsamsten ist es, daß man sie mit den Adenomyomen des Dünndarms identifizieren konnte und daß sich daraus, wie aus Saltykows grundlegenden Untersuchungen hervorgeht, eine Beziehung zum Pankreas ergibt. Saltykow<sup>39)</sup> hat sich die Genese dieser Tumoren so vorgestellt, daß die ursprünglich nahe zusammenliegenden Pankreasanlagen, die sich normalerweise zu der einheitlichen Bauchspeicheldrüse vereinigen, durch das enorme Längenwachstum des Darmes voneinander entfernt und abgeschnürt werden. Durch Wucherungsvorgänge der so an mehreren Stellen des Darmtractus isolierten Pankreaskeime würden dann die Carcinoiden entstehen. Ich halte ihre Abstammung von Pankreaskeimen unbedingt für zutreffend, die Theorie der Herleitung von einer Art von Verschleppung des Organs wird wohl aber einer anderen Anschauung weichen müssen. Glinski<sup>12)</sup> hat schon 1901 in einer Arbeit über Neb pankreas den Gedanken ausgesprochen, daß das Auftreten von Neb pankreas und ähnlichen Gebilden eine Rückkehr zur ursprünglichen Form der Drüsen bedeute und daß diese Befunde als „Wiederholung eines Zustandes, der bei den niederen Wirbeltieren normal ist“, aufzufassen seien. Eugen Albrecht<sup>29)</sup> (als Diskussionsredner) kommt auf Grund ähnlicher Überlegungen zu der Ansicht, daß dem gesamten Dünndarmentoderm die Fähigkeit, Darmdrüsen und Pankreas zu bilden, zugesprochen werden müsse. Diese Fähigkeit des Darmentoderms entfaltet sich nicht im gleichen Maße beim Menschen wie bei seinen Vorläufern in der Wirbeltierreihe. Treten nun aber beim Menschen in sporadischen Fällen Pankreaskeime auf an Stellen, wo bei niederen Wirbeltieren in der Norm Pankreasgewebe vorhanden ist, so liegt m. E. ein Atavismus vor.

Dieser Gedanke wird durch das nicht allzu seltene Auftreten von Nebenpankreas, also von Gebilden, deren Zusammensetzung aus Pankreasgewebe allgemein anerkannt ist, gestützt. So wurde ein Nebenpankreas (*Pancreas accessorium*) in der Magenwand von Klob, Wagner, im Dünndarm von Zenker, Wagner, in einem Darmdivertikel von Zenker, Nauwerck und Neumann beschrieben. Ein Fall von Nebenpankreas im Meckelschen Divertikel wird von Eugen Albrecht mitgeteilt. Einen in unserem Institut seziierten Fall von *Pancreas accessorium* am Pylorus konnte ich vor kurzem selbst beobachten.

Zum Verständnis der Deutung des Nebenpankreas und — wie später ausgeführt werden soll — der carcinoiden Tumoren als atavistische Gebilde ist es notwendig, sich einige vergleichend anatomische Tatsachenaus der Phylogenese des Pankreas ins Gedächtnis zurückzurufen. Das Pankreas des Menschen entsteht nach Angabe der neueren Lehrbücher [Keibel-Mall<sup>20</sup>), Bromann<sup>5</sup>)] aus zwei Anlagen, einer dorsalen und einer ventralen, während man früher in der ventralen Anlage zwei miteinander verschmolzene Anlagen erblickt und daher von drei ursprünglichen Pankreasanlagen gesprochen hatte. Die dorsale Anlage vereinigt sich mit der ventralen und es resultiert in der Norm die bekannte einheitliche Bauchspeicheldrüse. Bei den Vorläufern des Menschen in der Reihe der Wirbeltiere liegen die Verhältnisse mitunter anders. Bald finden wir das Pankreas — um mit Oppel<sup>32</sup>) zu sprechen — „als eine einheitliche, schon dem Makroskopiker in die Augen fallende Drüse, bald tritt es in Form von zahlreichen, durch die ganze Bauchhöhle verstreuten, kleinen und kleinsten Drüsen auf“. Auf diese letzten Fälle möchte ich näher eingehen. Bereits 1873 hat Leguis auf ein in feinen Streifen in der ganzen Bauchhöhle diffus verbreitetes Pankreas bei Teleostiern hingewiesen. Bei *Petromyzon marinus* (zu den Cyclostomata gehörig) liegt, wie in einer späteren Arbeit des gleichen Autors mitgeteilt wird, außer dem Pankreas an gewöhnlicher Stelle ein weiterer Teil disseminiert in der Bauchhöhle. Laguesse fand bei *Protopterus* (zu den Dypnoi gehörig) eine Milz und ein Pankreas in die Wand des Darmrohres zwischen Muscularis und Serosa eingebettet. Diese eigentümliche Lage von Pankreasgewebe bei einem niederen Wirbeltier möchte ich besonders hervorheben, sie gibt uns einen Fingerzeig für die Erklärung gewisser Partien unserer Tumorbilder. Ein ebenfalls in diesem Zusammenhang interessanter Befund ist der, daß bei gewissen Fischen das Pankreas an den Blutgefäßen entlang kriecht, diese oft als Scheide umhüllend. „Ja, es dringt mit den Blutgefäßen in die Leber ein, und durchwächst minenartig die Substanz der Leber, den Gefäßen folgend in den verschiedensten Richtungen (Oppel).“ Als gute Beispiele für starke Durchwachsung der Leber mit Pankreas sind besonders *Crenilabrus* und *Syngnathus* zu erwähnen. Das Vorkommen dieses

interhepatischen Pankreas könnte dazu verleiten, in den „Lebermetastasen“ der von Ransom und Evstratoff-Kreidenko beschriebenen Fälle primäre Absprengungen von Pankreasgewebe sehen zu wollen, indes ist — wie schon oben erörtert — doch die Echtheit dieser Metastasen nicht in Zweifel zu ziehen. Jedenfalls erhellt aus dem kurzen anatomischen Überblick, daß die Carcinoide tatsächlich im phylogenetischen Ausbreitungsgebiet des Pankreas liegen, also an Stellen, die bei den erwähnten Fischgattungen die normale Lokalisation für ihre multiplen Pankreasanlagen bilden. Warum sollte nicht das Darm-entoderm beim Menschen in manchen Fällen wieder eine ähnliche Pankreasentwicklung, wenn auch nur in den früheren Entwicklungsstufen zeigen, wie sie bei den niederen Wirbeltieren die Norm ist? Kommt ja doch auch sonst derartiges vor; ich erinnere nur an die beim Menschen mitunter beobachtete rudimentäre Ausbildung von „Milchleisten“.

Da in unseren Tumoren das Muskelgewebe einen bedeutenden Bestandteil ausmacht, sollen auch die Beziehungen der Muskulatur zum Pankreasgewebe vom gleichen Gesichtspunkte aus beleuchtet werden. Bei *Lacerta* (zu den Reptilia gehörig) finden sich in dem das Pankreas umgebenden Bindegewebe Züge glatter Muskulatur, beim Pankreas des Pferdes ist im Zwischengewebe normalerweise glatte Muskulatur vorhanden. Nauwerck<sup>26)</sup> berichtet, daß in seinem Fall von Nebenpankreas „Bündel glatter Muskelfasern in verschiedenen Richtungen zwischen den drüsigen Teilen durchziehen“, ebenso erwähnt Thorel<sup>14)</sup> das Vorkommen von „oft recht massiven Strängen von Muskulatur“. Pro-sorowski<sup>34)</sup> weist auf die gleiche Tatsache hin; außerdem berichtet er, daß er in zwei von ihm untersuchten Fällen von Pankreasadenomen, also von Tumoren des Pankreas selbst, „glatte Muskulatur in ziemlich dicken Bündeln hat konstatieren können“. Damit ist, wie ich glaube, die Zugehörigkeit glatten Muskelgewebes zum Pankreas und zu den von ihm herzuleitenden Gebilden erwiesen.

Finden sich nun also im phylogenetischen Ausbreitungsgebiete des Pankreas Gewebekomplexe aus Epithel, für das der Nachweis der Identität mit Pankreasepithelien geführt werden kann, und glatter Muskulatur fast „organartig, regelmäßig“ aufgebaut — bei den Carcinoiden haben wir m. E. derartige Gewebekomplexe vor uns —, so wäre es wohl einleuchtend, daß es sich tatsächlich um Bildungen handelt, für die Mathias<sup>23)</sup> die Bezeichnung „Progonom“ oder bei tumorartiger Wucherung „Progonoblastom“ vorschlägt, d. h. um Gewebsreste im phylogenetischen Ausbreitungsgebiet eines Organs, die im normalen Fötalleben nicht vorkommen.

Zu der im wesentlichen von Saltykow verfochtenen Anschauung, daß die carcinoiden Tumoren gleicher Weise wie Adenomyome des Dünndarms und Nebenpankreas aus abnormen Pankreasteilen entstehen,



Stellung zu nehmen, ermöglichten mir die genau aufgenommenen Befunde zweier von Dr. Kaposi dem Institut übersandten Präparate. In beiden Fällen war der Wurmfortsatz wegen appendicitischer Anfälle entfernt worden. Ich habe beide Tumoren in Serien geschnitten und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt.

Der erste Fall betraf einen 20jährigen jungen Mann, Erich H., der während des Krieges im Felde angeblich Ruhr überstanden hatte. Er hatte, wie er angibt, bereits viermal Anfälle von „Blinddarmrentzündung“ gehabt, den letzten Anfall vor 8 Tagen. Klinisch wurde eine schmerzhaftc Resistenz in der Ileocöcalgegend festgestellt, aber kein Tumor. Operation. Heilung per primam. Die exstirpierte Appendix (Tumorbuch, 1787/19) zeigt bei außergewöhnlicher Größe und Weite an ihrem distalen Ende einen kleinen Tumor, dessen größter Durchmesser etwa 1 cm beträgt. Makroskopisch sieht der Tumor weiß aus und fühlt sich derb an.

Mikroskopischer Befund: Schnitte, die von einer von Tumor freien Stelle der Appendix stammen, zeigen in der Mucosa Schwellung der Lymphfollikel, in der Submucosa Lymphocytenansammlungen in kleineren Herden. Einige Lymphocyten finden sich auch in den übrigen Schichten der Appendixwand. Das Bild entspricht also dem einer chronischen Entzündung. In den Tumorschnitten sieht man Bezirke intakter Schleimhaut mit zahlreichen Drüsenquerschnitten, normalen Lymphfollikeln und scharf abgesetzter Muscularis mucosae. Daneben ist das Appendixlumen größtenteils durch das Tumorgewebe ausgefüllt. Die Hauptmasse des Tumors sitzt in der Mucosa und Submucosa, gleichzeitig findet sich Tumorgewebe in der Subserosa. Der Tumor baut sich im Bild aus zahlreichen epithelialen Zellhaufen und einem bindegewebigen, von Zügen glatter Muskulatur stark durchsetzten Stroma auf. In der Gestalt der Epithelhaufen herrschen zwei Typen vor: bald finden wir rundliche, bald stark zerklüftete Zellkomplexe, in deren Buchten Stromazüge mit Capillaren sich vorschieben. Die Epithelnester sind meist von ihrer konzentrisch geschichteten, bindegewebigen Kapsel retrahiert. Die einzelne Epithelzelle ist im allgemeinen als kubisch zu bezeichnen. Es ist eine große Zelle mit meist zentral gelegenem, großem Kern und einem auffallend hellen Protoplasma. Bei den rundlichen Zellhaufen ist besonders bemerkenswert, daß die Randzonen aus mehr zylindrischen Zellen mit vom Rand abgewendeten Kernen gebildet werden und sich besonders intensiv färben. Innerhalb der Zellkomplexe finden sich bald mehr, bald weniger zahlreiche lumenähnliche Querschnitte; das Lumen wird von hohen, zylindrischen rosettenartig gruppierten Zellen umschlossen, im Lumen liegt häufig eine homogene Masse, von Oberndorfer als Drüsensekret aufgefaßt. Andere Bilder legen jedoch die Vermutung nahe, daß diese rosettenartig angeordneten Zylinderzellen eine Blutcapillare umgeben, die bald als nackte Capillare, bald mit etwas Stroma umhüllt, das Lumen ausfüllt. Ich habe an zahlreichen Schnitten rote Blutkörperchen in der Capillare, sowie Endothelkerne feststellen können. Die „homogene Masse“ wird von Saltykow für ein Produkt der roten Blutkörperchen, von Toenniessen für hyalin degeneriertes Stroma gehalten. In den Bildern überwiegt bald die epitheliale Komponente des Tumors, bald die bindegewebige. So kommt es, daß man an manchen Stellen ein und desselben Präparates im wesentlichen Epithelhaufen mit wenig Stroma sieht, an anderen Stellen ein mehr scirrhistes Bild vor Augen hat, wo in ein massig entwickeltes, an glatter Muskulatur außerordentlich reiches Stroma kleine Komplexe epithelialer Zellen eingelagert sind.

Die Muscularis zeigt im allgemeinen keine Veränderungen, an manchen Stellen liegen zwischen den Muskelzügen kleine schmale Reihen von Tumorzellen. Die Subserosa ist von zahlreichen stark blutgefüllten Gefäßen durchzogen. In das subseröse Gewebe eingelagert finden sich reichlich Epithelhaufen, vollkommen denen in der Submucosa gleichend. In ihrer Umgebung habe ich reichlich Capillardurchschnitte gesehen, so daß es mir den Anschein macht, als ob ein Netz von Capillarschlingen die Tumورهاufen umhüllte. Außerhalb der Serosa im Mesenteriolum habe ich keine Tumorzellen beobachten können.

Da beide Präparate gemeinsam besprochen werden sollen, lasse ich gleich die Beschreibung des zweiten Falles (Tumorbuch 777/20) folgen, der makroskopisch und mikroskopisch sich nur wenig von dem ersten Fall unterscheidet. Auch hier liegt uns ein durch Operation gewonnenes Präparat vor. Der exstirpierte Wurmfortsatz stammt von einem 19jährigen jungen Mädchen, Elisabeth Kr., das bereits 2 appendicitische Attacken gehabt hatte. Schon bei der Operation hatte der Operateur den Verdacht auf Carcinoid ausgesprochen. Heilung war glatt erfolgt. Der makroskopisch im großen ganzen kaum veränderte Wurmfortsatz erscheint an seiner Spitze kolbig aufgetrieben; die Verdickung erweist sich als solider Tumor, an Größe etwa dem in Fall I beschriebenen gleichend.

Im mikroskopischen Befunde ist zu erwähnen, daß nur in wenigen, vom Rand des Tumors stammenden Schnitten Reste normaler Schleimhaut vorhanden sind. Im übrigen wird das ganze Lumen der Appendix vom Tumorgewebe ausgefüllt, in dem nur vereinzelt noch Lymphfollikel zu erkennen sind. Die Bilder decken sich vollständig mit den im Fall I mitgeteilten Befunden. In Schnitten, die außerhalb des Tumors liegen, finden sich auch hier die Zeichen chronischer Entzündung. Was die Tumorbildung betrifft, so möchte ich hier nochmals die starke Beteiligung der glatten Muskulatur bei der Stromabildung, das stellenweise Zurücktreten der epithelialen Teile zugunsten der bindegewebig-muskulären, das Auftreten von Tumorkomplexen in der Subserosa hervorheben. Besonders deutliche Bilder von Capillar-Querschnitten innerhalb der Epithelhaufen, habe ich in den Schnitten des zweiten Tumors häufig gefunden, auch glaube ich Bilder gesehen zu haben, wie eine Capillarschlinge vom Stroma aus, einzelne Stromazüge mit sich ziehend, in eine Bucht eines Zellkomplexes eintritt und wiederaustritt, etwa einem Vas afferens und Vas efferens vergleichbar. Die Muscularis ist nur wenig von Tumorzellen durchsetzt, das Gewebe des Mesenteriolums erweist sich frei von Tumorbestandteilen.

Ein für beide Tumoren geltender Punkt soll besonders betont werden. Die angefertigten Serienschritte lassen es mit Sicherheit annehmen, daß die subserös liegenden Epithelzellenhaufen nicht einem kontinuierlichen Wachstum von der Submucosa her entspringen, das bloß in manchen Schnittebenen nicht zum Vorschein kommt. Ich habe in den zahlreichen

Schnitten niemals einen Epithelstrang von der Submucosa aus in die Muscularis, Richtung Subserosa, sich fortsetzen sehen, auch nie einen Zug von Epithelzellen, der von der Serosa aus in radialer Richtung in die Muscularis eingewuchert wäre. Und solche Bilder hätte man doch hin und wieder einmal zu Gesicht bekommen müssen, wenn die subserösen Tumorknoten durch infiltratives Wachstum der in der Submucosa gelegenen Tumorteile entstanden wären. Es mag zugegeben werden, daß das Tumorbild auf den ersten Blick den Rückschluß auf infiltratives Wachstum nahelegt; genaue Untersuchung aber hat gezeigt, daß es falsch ist, aus unseren Tumorbildern einen derartigen Vorgang diagnostizieren zu wollen. Vielmehr hat sich objektiv sicher feststellen lassen, daß hier Absprengungen der Epithelzellen in die Subserosa vorliegen. Um den gleichen Vorgang handelt es sich bei den in der Muscularis gefundenen Tumorzügen. Neben Salt y k o w hat vor allem To e n n i e s s e n diese histogenetischen Verhältnisse richtig erkannt und, wie ich glaube, mit Recht auf die „fast organmäßige Regelmäßigkeit des Aufbaues“ in der Wechselbeziehung zwischen Tumorzellen und Stroma hingewiesen.

Die Anwesenheit der epithelialen Zellgruppen in der Subserosa läßt allerdings verschiedene Erklärungsmöglichkeiten offen. Man könnte die Tumorknoten für eine Metastase der in der Submucosa gelegenen halten, ähnlich wie Marckwald es in dem von ihm beschriebenen Fall getan hat. Näher liegt es indessen, ihr Vorhandensein an subseröser Stelle auf den gleichen Vorgang zurückzuführen wie im Lumen der Appendix, nämlich auf primäre Absprengung. Ähnlich ist der Standpunkt Aschoffs<sup>2)</sup>, der diese Epithelformationen mit den Naevi der äußeren Haut verglichen und für unsere Tumoren die Bezeichnung „Schleimhaut-naevi“ vorgeschlagen hat. Wie man im Naevus, ohne ein malignes Wachstum anzunehmen, die sog. „abgetropften“ im Corium liegenden Epithelzellhaufen beobachtet, so sieht man sie auch hier in und jenseits der Muscularis der Appendix.

Eine wesentliche Beachtung verdient es auch, daß sich fast das ganze Lumen der Appendix in der Hauptsache mit Muskulatur gefüllt hat. Der formative Reiz eines Tumors auf das umgebende Gewebe ruft die Bildung einer unspezifischen Bindegewebsart, niemals aber die Bildung von Muskulatur hervor. Deshalb dürfte die Tatsache, daß sich hier Muskulatur gebildet hat, einer Erklärung, die einen rein epithelialen Tumor annehmen wollte, bedeutende Schwierigkeiten machen und würde dazu zwingen, zu allerhand neuen Hilfhypothesen zu greifen. So glaubte z. B. Cohen<sup>8)</sup> einen Zusammenhang zwischen der glatten Muskulatur und dem bei unseren Tumoren oft auffallenden Reichtum an Gefäßen annehmen zu können, indem er in recht gezwungener Weise in der Muskulatur der Gefäßwände die Ursprungsstelle der das Geschwulststroma durchsetzenden Muskelfasern sieht. Andere Autoren

wie Trappe und Toenniesen halten die Beziehung zur Muscularis mucosae für erwiesen und erklären den Muskelreichtum des Stromas durch Wucherung dieser Darmwandschicht, wieder andere stellen lediglich eine „Aufsplitterung“ oder „Auffaserung“ der Muscularis fest. Auch Nauwerck macht sich diese Auffassung zur Deutung der Muskelfasern in seinem Fall von Nebenpankreas zu eigen.

Ganz anders, wenn man in dem Tumor eine gemeinsame Versprengung eines aus mehreren Gewebsarten gemischten Keimes sieht. Es entspricht nur den allgemeinen Erfahrungen der Geschwulstpathologie, wenn daran erinnert wird, daß in derartigen Versprengungen bald die eine, bald die andere Komponente überwiegt und daß jede von ihnen die Potenz zur weiteren Geschwulstentwicklung in sich trägt. Als naheliegendes Beispiel möchte ich hier die Adenomyome des Uterus heranziehen. Die auf verschiedenem Wege geführten Untersuchungen von v. Recklinghausen<sup>36)</sup> und Pick<sup>33)</sup> haben das gleiche Resultat gezeitigt; beide Autoren halten die Herkunft dieser Tumoren von Urnierenresten für erwiesen. Die Geschwülste liegen im Bereich der ursprünglichen Anlage der Urniere und des Urnierenganges. All diesen Tumoren ist ein unverkennbarer Stempel des organoiden Aufbaues aufgedrückt. Sie setzen sich aus drei Gewebsarten zusammen, aus Drüsenkanälen, aus cytogenem Gewebe und aus glatter Muskulatur. Es handelt sich also um gemischte Keime. Bald überwiegt der eine, bald der andere Gewebsbestandteil und es kommt bei starkem Hervortreten der Muskulatur und des Bindegewebes zu den „harten“ Adenomyomen v. Recklinghausens, während die „weichen“ Adenomyome durch Überwiegen der drüsigen Bestandteile imponieren.

Die Analogie dieser Gebilde mit den carcinoiden Tumoren ist nicht zu verkennen. Beide Male liegt die Versprengung eines aus mehreren Gewebsarten gemischten Keimes vor, der auch bei tumorartiger Wucherung das Organartig-Regelmäßige des Aufbaues sich bewahrt hat. Der Unterschied zwischen beiden Fällen ist lediglich der, daß an der Stelle der von Urnierenresten herzuleitenden Adenomyome des Uterus in jedem Fötalleben normalerweise Urniere und Urnierengang vorhanden sind, während es sich bei unseren Tumoren um eine phylogenetische Reminiszenz handelt, d. h. nicht in jedem Fötalleben ist die Versprengung von Pankreaskeimen üblich, aus denen die Carcinomide sich entwickeln, sondern nur in sporadischen Fällen, die in den bei Vorläufern des Menschen in der Wirbeltierreihe in der Norm vorliegenden Verhältnissen hinreichende Erklärung finden.

Endlich sei auch noch vom morphologischen Standpunkte aus darauf hingewiesen, daß eine Ähnlichkeit der epithelialen Tumorknoten mit den im Pankreas vorkommenden Langerhansschen Inseln besteht. Hinsichtlich der Beweisführung muß ich mich auf Grund meiner mikro-

skopischen Bilder an Saltykow anschließen. Die beiden wichtigsten Punkte scheinen mir erstens der Typus der epithelialen Zellen zu sein, aus denen sich die Tumorkomplexe zusammensetzen, und zweitens die Beziehungen der Epithelzellen zu den Gefäßen. Für den ersten Punkt möchte ich auf eine allgemein gültige Tatsache zurückgreifen: Es gibt einen morphologisch scharf umgrenzten Zelltypus, der gewissermaßen der Prototyp der endokrinen Zelle ist, mag sie nun interstitielle Hodenzelle, oder Nebennierenrindenzelle oder Schilddrüsen- oder Hypophysenzelle sein. Dieser allgemeine endokrine Zelltyp ist in den Zellen der Langerhansschen Inseln vorhanden, er wird auch in den Epithelzellnestern unserer Carcinoide erreicht. Ich meine damit die großen Zellen mit ihrem großen Kern und dem hellen und zarten Protoplasma (besonders deutlich in der Färbung nach van Gieson) — Bilder, die stets als etwas Besonderes in die Augen fallen.

Der zweite Punkt betrifft die Beziehungen der Epithelzellen zu den Gefäßen. In diesem Zusammenhang möchte ich zitieren, was Sobotta<sup>43)</sup> über die mikroskopische Anatomie der Langerhansschen Zellinseln sagt: „Was die Inselbildung neben der vom exokrinen Gewebe abweichenden Form der Epithelzellen erst vollkommen charakterisiert, d. i. ist ihre engnachbarliche Beziehung zu den Blutgefäßen. Die Inselzellen ordnen sich in ein bis zwei Lagen um die reichlich die Insel durchsetzenden, relativ weiten Blutcapillaren, deren endothelialer Wand die Epithelzellen direkt aufliegen.“

Auch ich hatte, wie Saltykow, die gleichen Beziehungen der Epithelien zu der Gefäßversorgung in den Schnitten meiner Appendix-Carcinoide verfolgen, und weitgehendste Übereinstimmung mit den bei den Langerhansschen Inseln gegebenen Verhältnissen feststellen können. Häufig habe ich Capillarquerschnitte, an deren Endothelien die Epithelien direkt grenzten, im Inneren der Tumorhaufen gesehen. Unter meinen Bildern finden sich zahlreiche Stellen, an denen das Vordringen von Capillaren in Buchten der epithelialen Zellkomplexe deutlich zu erkennen ist. Auch in der nächsten Umgebung der Zellkomplexe fielen mir öfters zahlreiche längs- und quergetroffene Capillaren auf, so daß ich daraus den Schluß zu ziehen mich für berechtigt halte, daß ein Netz von Capillarschlingen die Tumorhaufen umgibt. Auch in diesem umgebenden Capillarplexus sieht Saltykow einen Beweis für die Identität unserer Epithelnestern mit Langerhansschen Inseln, wie ja allgemein bekannt ist, daß gerade endokrines Gewebe durch seine außerordentlich reichliche Gefäßversorgung charakterisiert ist.

Auch in der konzentrisch die Zellhaufen umgebenden bindegewebigen Kapsel, die häufig Stromazüge nach dem Inneren der Zellhaufen zu entsendet, erkennt Saltykow eine Analogie mit „Inselgewebe“. In der bereits erwähnten Beschreibung der normalen Bauchspeicheldrüse

spricht Sobotta von einer Art Kapsel, die die Langerhansschen Inseln umgibt; „von der Kapsel laufen einige Fäserchen ins Innere der Insel und erzeugen auf diese Weise ein äußerst feines und zartes Gerüst“. In ausgeprägter Form findet sich dieses Bild in Präparaten von Sklerose des Pankreas, worauf Saltykow in seiner Arbeit besonders hinweist. Da bei dieser Affektion die Inseln allein erhalten bleiben, und daher gehäuft erscheinen, entsteht ein klares Bild, das dem der Zellkomplexe unserer Appendix-Carcinoide zum Verwechseln ähnlich sieht.

So halte ich auch morphologisch in sehr wesentlichen Punkten eine weitgehende Übereinstimmung zwischen unserem Tumorgewebe und dem Pankreasgewebe, insbesondere dem Inselgewebe für erwiesen. Daher glaube ich mich der von Saltykow vertretenen Anschauung, daß die carcinoiden Tumoren aus Inselgewebe bestehen, anschließen zu können.

Für die beiden von mir beschriebenen Fälle von Appendix-Carcinoid möchte ich, um den Grundgedanken der vorliegenden Erörterung nochmals zusammenzufassen, meinen Standpunkt dahingehend präzisieren: Es handelt sich um versprengte Pankreiskeime, die von vornherein aus zwei Gewebsarten, aus glatter Muskulatur und aus Epithelzellen gemischt sind. Da diese versprengten Keime im phylogenetischen Ausbreitungsgebiet des Pankreas lokalisiert sind, also an Stellen, wo bei den Vorläufern des Menschen in der Wirbeltierreihe (Teleostier!) normalerweise Pankreasgewebe vorhanden ist, erblicke ich in ihrem Auftreten einen sporadischen Atavismus und halte die von Mathias vorgeschlagene Bezeichnung „Progonome“, die das Wesen dieser Art von Keimversprengung am besten beleuchtet, für sehr geeignet. In den beschriebenen Fällen sind die versprengten Keime tumorartig gewuchert, jedoch unter voller Wahrung des organoiden Aufbaues — demnach wären sie „Progonoblastome“ zu nennen. Daß in diesen Gebilden die Möglichkeit einer Carcinomentwicklung gegeben ist, liegt auf der Hand; ich erinnere nochmals an die bereits zum Vergleich herangezogenen Naevi der äußeren Haut. Denn überall, wo Epithel versprengt liegt, kann Carcinom entstehen. Aber die Versprengung als solche, auch wenn sie tumorartig entwickelt ist, ist noch kein Carcinom. Und wenn auch, wie in dem Falle von Versé und wohl auch in denen von Ransom und Evstratoff-Kreidenko die Entwicklung eines Carcinoms aus einem Carcinoid nachgewiesen ist, so berechtigt das noch nicht zu dem Rückschluß, daß alle Carcinoide Carcinome sind.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Henke für die freundliche Überlassung des Materials und Herrn Dr. Mathias für die Anregung zur Arbeit und freundliche Durchsicht derselben meinen ergebensten Dank auszusprechen.

## Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Aschoff, Über die sogenannten Appendixcarcinome. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1914. — <sup>2)</sup> Aschoff, Pathologische Anatomie **2**, 831. 1913. — <sup>3)</sup> Batzdorff, Ein Beitrag zur Frage des primären Appendixcarcinoms — Arch. f. klin. Chir. **98**. — <sup>4)</sup> Borst, Das pathol. Wachstum in Aschoffs Pathol. Anatomie **1**, 763. 1913. — <sup>5)</sup> Broman, Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. 1911. — <sup>6)</sup> Burckhardt, Zur Lehre der kleinen Dünndarmcarcinome. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909. — <sup>7)</sup> Burckhardt, Über das kleine Dünndarm- und Appendixcarcinom. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **2**. 1912. — <sup>8)</sup> Cohen, Beiträge zur Histologie und Histogenese der Myome des Uterus und des Magens. Virchows Archiv **158**, 219. 1899. — <sup>9)</sup> Dietrich, Die Carcinome des Wurmfortsatzes. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 13. — <sup>10)</sup> Evstratoff-Kreidenko, Über eine Beobachtung von multiplen primären kleinen Dünndarmcarcinomen mit Metastasenbildung. Inaug.-Diss. Zürich 1911. — <sup>11)</sup> v. Gaza, Über einen Fall von Appendixcarcinom. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 14. — <sup>12)</sup> Glinzki, Zur Kenntnis des Nebenpankreas und verwandter Zustände. Virchows Archiv **164**. 1901. — <sup>13)</sup> Goetjes, Zur Frage des sog. primären Appendixcarcinoms. Zeitschr. f. Krebsforschung **9**. 1910. — <sup>14)</sup> Gottstein, Zwei Fälle von Carcinoid d. Appendix Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 33. — <sup>15)</sup> Hagemann, Über die Beziehungen der sog. Carcinoide des Darmes zu den Darmkrebsen. Zeitschr. f. Krebsforschung **16**. 1919. — <sup>16)</sup> Hanser, Über Appendixcarcinome und Carcinoide. Vortrag im Rostocker Ärzteverein. 1912. — <sup>17)</sup> Herzheimer, Schmaus' Grundriß der pathol. Anatomie 1919. — <sup>18)</sup> Hueter, Beitrag zur Kenntnis der angeborenen Darmgeschwülste. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **19**, 391. 1896. — <sup>19)</sup> Kaufmann, Lehrb. d. speziel. pathol. Anatomie 1909. — <sup>20)</sup> Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen 1910. — <sup>21)</sup> Lubarsch, Über den prim. Krebs des Ileums nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs u. Tuberkulose. Virchows Archiv **111**, 280. 1888. — <sup>22)</sup> Markwald, Beginn und Wachstum der Darmkrebse. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 22. — <sup>23)</sup> Mathias, Die Abgrenzung einer neuen Gruppe von Geschwülsten. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 19. — <sup>24)</sup> Milner, Diskussion zum Vortrag von v. Gaza. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 14. — <sup>25)</sup> Milner, Die entzündlichen Pseudocarcinome des Wurmfortsatzes. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 25. — <sup>26)</sup> Nauwerck, Ein Nebenpankreas. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **12**, 19. 1892. — <sup>27)</sup> Nothafft, Über einen Fall multipler Primärkrebse des Dünndarms. Dtsch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 43. — <sup>28)</sup> Oberndorfer, Multiple, primäre beginnende Darmcarcinome. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **29**. 1901. — <sup>29)</sup> Oberndorfer, Über die kleinen Dünndarmcarcinome Verhandl. d. Dtsch. pathol. Gesellsch. 1907. — <sup>30)</sup> Oberndorfer, Carcinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **1**, 425. 1907. — <sup>31)</sup> Oberndorfer, Pathol. Anatomie der Appendicitis, Kap. 15. Appendixtumoren. Ergebn. d. allg. Pathol. Lubarsch-Ostertag **13**, 1. 1909. — <sup>32)</sup> Oppel, Lehrbuch der vergleichenden mikroskop. Anatomie der Wirbeltiere 1900. — <sup>33)</sup> Pick, Ein neuer Typus des voluminösen paraoophoralen Adenomyoms: zugleich über eine bisher nicht bekannte Geschwulstform der Gebärmutter (Adenomyoma psammopapillare) und über totale Verdoppelung des Eileiters. Arch. f. Gynäkol. **54**. 1897. — <sup>34)</sup> Proskowski, Über Pankreasadenome. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913. — <sup>35)</sup> Ransom, A case of primary carcinoma of the ileum. Lancet 1890, S. 1020. — <sup>36)</sup> v. Recklinghausen, Die Adenomyome und Cystadenome der Uterus- und Tubenwandung, ihre Abkunft von Resten des Wolffschen Körpers. 1896. — <sup>37)</sup> Ribbert, Das Carcinom des Menschen 1911. — <sup>38)</sup> Rogg, Carcinom und Carcinoid der Appendix. Inaug.-Diss. Rostock 1903. — <sup>39)</sup> Saltykow, Über die Ge-

nese carcinoider Tumoren sowie der Adenomyome des Darmes. Ziegler's Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **54**. 1912. — <sup>40)</sup> Saltykow, Beiträge zur Kenntnis der carcinoiden Darmtumoren. Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 1912. — <sup>41)</sup> Schmidt, Über multiple kleine Dünndarmcarcinome. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 42. — <sup>42)</sup> Sitsen, Zur Appendixfrage. II. Das primäre Appendix-Carcinom. Zentralbl. f. Pathol. **21**. 1910. — <sup>43)</sup> Sobotta, Anatomie der Bauchspeicheldrüse. 1914. — <sup>44)</sup> Thorel, Histologisches über Nebenpankreas. Virchows Archiv **173**. 1903. — <sup>45)</sup> Toenniessen, Untersuchungen über die in der Submucosa des Dünndarmes vorkommenden epithelialen Tumoren. Zeitschr. f. Krebsforschung **8**. 1910. — <sup>46)</sup> Tschiknawerow, Zur Kenntnis der pathol. Gewebsbildungen im Meckelschen Divertikel. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 37. — <sup>47)</sup> Trappe, Über geschwulstartige Fehlbildungen in Niere, Milz, Haut und Darm. IV. Adenomyoma intestini. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907. — <sup>48)</sup> Versé, Arbeiten aus dem pathol. Inst. zu Leipzig **1**, Heft 5. — <sup>49)</sup> Vockler, Zur Frage der prim. Wurmfortsatzcarcinome. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **105**. 1910. — <sup>50)</sup> Wiedersheim, Grundriß der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere 1898. — <sup>51)</sup> Winkler, Krebs des Wurmfortsatzes. Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 1910.

---