

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. Fr. Henke].)

Zur Lehre von den Progonoblastomen.

Von

Priv.-Doz. Dr. Ernst Mathias,
I. Assistent des Instituts.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. September 1921.)

Nachdem die Lehre von der Keimversprengung in ihrer Beziehung zur Entstehung der Geschwülste derart an Boden gewonnen hatte, daß es nur noch als Streitfrage anzusehen war, wieweit generell für alle Geschwülste eine Keimversprengung die Grundlage lieferte, wieweit andere Faktoren noch heranzuziehen waren, mußte sich mit innerer Notwendigkeit die Aufmerksamkeit auf die Analyse des gesamten Vorganges lenken. Unter Keimversprengung ist nach Cohnheim und Ribbert die Verlagerung von Zellmaterial in der Entwicklung zu verstehen, welche eine Abweichung vom Organisationsplan des Individuums darstellt. Schon die Wahl des Wortes „Keimversprengung“ läßt es wahrscheinlich werden, daß Cohnheim von der Vorstellung der Zertrümmerung einer Organanlage durch ein äußeres Ereignis und von einer rein mechanischen Verlagerung entwicklungsfähigen Zellmaterials ausging; indessen diese Vorstellung dürfte nur ein Vergleich gewesen sein, mit welchem der Forscher sich und anderen den niemals gesehenen, lediglich geschlossenen Vorgang, deutlich machen wollte.

In dem Zusammenhang dieser Arbeit sollen die traumatisch bedingten oder durch pathologische Vorgänge des postnatalen Lebens bewirkten Abschnürungen von Gewebsmaterial nicht berührt werden, obwohl eine grundsätzliche Verschiedenheit von vielen eigentlichen Keimversprengungen bei ihnen nicht vorhanden ist.

Aus der analytischen Betrachtung ergab sich seinerzeit die von Albrecht begründete Lehre von den Hamartomen und den Choristomen und den aus ihnen hervorgehenden Hamartoblastomen und Choristoblastomen. Trotz eines Widerspruchs von Ribbert sind diese Geschwulstgruppen langsam Allgemeingut der Pathologie geworden. In der Nomenklatur kommt hier mehr als eine reine Klassifikation

zum Ausdruck, es handelt sich um die Charakterisierung eines bestimmten Vorganges der Gewebsmißbildung und der aus ihm möglichen Geschwulstentwicklung.

Wenn auch Schwalbe richtig erkannte, daß mit der Keimversprengung, also einer Gewebsmißbildung, wesentlich die formale Seite der Geschwulstentstehung getroffen war, so erwies sich doch die von ihm vertretene Trennung in formale und kausale Geschwulstentstehung als ein durchaus nicht immer anwendbares Einteilungsprinzip, denn in der Tatsache einer formalen Abschnürung eines organoiden Gebildes beim Choristom ist beispielsweise in gewissem Grade implizite auch eine kausale Entstehung aus dem überschüssigen Gewebe potentiell gegeben.

Wenn ich es unternahm, in die Onkologie die Begriffe des Progonoms und des Progonoblastoms einzuführen, so bedarf dieser Gedankengang einer eingehenden Begründung. An sich haben Klassifikationen und neue Namen nur dann eine produktive Bedeutung, wenn sie zu einer Vertiefung der Erkenntnis führen. Durch die Einführung der beiden neuen Begriffe soll die Aufmerksamkeit auf einen Vorgang gelenkt werden, welcher für vielerlei Abweichungen des Organismus von seinem Entwicklungsplan von Bedeutung ist, und der auch in mannigfacher Beziehung zur Entstehung von Neoplasmen steht. Der Ausgangspunkt meiner Darlegungen ist in Rückschlägen, in Atavismen der Organanlagen zu Vorfahrenformen, gegeben. Bevor jedoch eine spezielle Entwicklung des Begriffs der Progonoblastome erfolgt, wird eine Auseinandersetzung über den Begriff des Atavismus unerlässlich.

Noch vor zwei Jahrzehnten waren Atavismus und Stammbäume im Bereich der Metazoen unter dem Einfluß Haeckels und Gegenbaurs ein wenig umstrittenes Gebiet, soweit es sich nicht um Einzelfragen handelte. Die Fortschritte der Vererbungswissenschaft haben indessen so vieles auf diesem Gebiet umgestaltet, daß es als ein besonderes Verdienst Broman's anzusehen ist, die Fragen des Atavismus unter großen biologischen Gesichtspunkten beleuchtet zu haben. In einem Vortrag über „Das sogenannte biogenetische Grundgesetz und die moderne Erblichkeitslehre“ führt dieser Autor aus, daß zwar Haeckels apodiktische Fassung aufgegeben werden muß, er schließt sich hierin Keibel, Naef und Hertwig zwar an, geht indessen nicht so weit wie diese Forscher. An speziellen Beispielen, wie dem Organon Jacobsonii und der Mamma accessoria erläutert er das Vorkommen des Atavismus und bringt es in Einklang mit der Lehre von den Genen. Die Rekapitulationstheorie kann aufrecht erhalten werden. Abschließend gelangt Broman zu folgender Auffassung: „Viele ontogenetische Entwicklungsstadien der jetzt lebenden Geschöpfe sind als Rekapitulationen von solchen bei Ahnen der betreffenden Art aufzufassen.

Daß sie noch heute rekapituliert werden, hängt einfach davon ab, daß die Gene, die sie jetzt hervorrufen, identisch mit denjenigen Erbfaktoren sind, die sie bei den Vorfahren verursachten.

Nicht alle Erbfaktoren bleiben aber in der alten Gruppierung bestehen; viele fallen ganz weg. Einige kombinieren sich in ganz neuer Weise und zeigen hierbei eine ganz neue Wirkung. Wahrscheinlich kommen außerdem während der Phylogenese einer Art viele neue Gene zu den Erbfaktoren hinzu . . .“

Die Beibehaltung des Begriffs Atavismus scheint nicht nur nach diesen Ergebnissen auch weiterhin berechtigt, es ergibt sich auch die Notwendigkeit, die Bildungen, welche gemeinhin als atavistisch bezeichnet werden, nach den verschiedenen Bedingungen ihrer Entstehung zu durchforschen. Der so verbreitete Begriff des Atavismus erwies sich mir als eine Sammlung recht heterogener Dinge, zumindest der Versuch einer Systematik mußte gemacht werden.

Im fötalen Leben findet die Organogenie häufig derart statt, daß unter Rückbildung einer Form, die phylogenetisch erklärbar ist, erst der definitive strukturelle Aufbau des Organs erreicht wird. Wenn im fötalen Leben nun Organanteile, statt transitorisch zu bleiben, sich persistent zeigen, so entsteht eine Hemmungsmißbildung, der „Atavismus ex persistentia“. Oft genug handelt es sich aber nicht nur um ein unzeitgemäßes Überdauern fötaler Organisationsformen, sondern um eine Weiterdifferenzierung des so in das postnatale Leben übernommenen Materials zu organartigen, mehr oder minder vollständig entwickelten Gebilden. Für diesen Vorgang empfehle ich die Bezeichnung „Atavismus ex persistentia mit Weiterdifferenzierung“. Einige Beispiele sollen diese beiden voneinander nicht unwesentlich verschiedenen Vorgänge erläutern: Wenn die Kiemenspalten sich nicht schließen, dann kann es zur Entstehung einer oder mehrerer branchiogener Fisteln kommen. Hier liegt die einfache Persistenz einer fötalen transitorischen Form vor. Wenn aber zum Beispiel aus der Milchleiste heraus eine Mamma accessoria gebildet wird, dann handelt es sich um eine Weiterdifferenzierung und Höherentwicklung einer zwar generellen fötalen Anlage, die aber ihrem Wesen nach zur Rückbildung und nicht zur Weiterentwicklung zum regelrechten Organ bestimmt ist. Bekanntlich ist die Mamma accessoria im ganzen Bereich der Milchleiste kein irgendwie seltenes Vorkommnis, meist handelt es sich indessen um ein anatomisch und funktionell nicht vollwertiges Organ. Aus der reichen Casuistik über diesen Sonderfall von Atavismus ex persistentia mit Weiterdifferenzierung gibt es eine ganz ansehnliche Literatur, aus der hier die Arbeit von Forster genannt sei. Seit der Entdeckung des Milchstreifens durch Schwalbe und seiner Beschreibung beim menschlichen Foetus durch Kallius, Schmidt u. a. ist die Hypermastie in

ihren verschiedenen Formen einigermaßen geklärt. Die hier angeführten Beispiele, deren Zahl sich leicht vermehren ließe, zeigen aber auch die enge Beziehung zwischen derartigen Gewebsmißbildungen und der Geschwulstentstehung. Wir kennen einerseits die verschiedenen Formen des branchiogenen Tumors, andererseits sind auch in der Mamma accessoria oft genug Blastome beobachtet worden¹⁾.

Es handelt sich hier offenbar um eine meist als Disposition bezeichnete Eigenschaft solcher überzähligen, vom Typus abweichenden Organanlagen zur Geschwulstentstehung. Darüber hinaus scheint es aber, als wenn die Träger entsprechender Mißbildungen auch im übrigen Organismus die Tendenz zur Abweichung von der Norm und ganz allgemein zur Geschwulstentwicklung besitzen. In diesem Sinn ist wohl auch Roessles wertvolle Arbeit über mehrfache Geschwülste aufzufassen. Wo sich eine Häufung von Gewebsmißbildungen findet, da ist eben der Begriff der Geschwulstrasse anwendbar.

Neben diesen beiden Atavismusformen verdient noch ein anderer Vorgang erwähnt zu werden, welcher zwar als solcher längst bekannt ist, dessen Auffassung als Rückschlag indessen nicht so einfach ist. Ich habe ihn als „Atavismus secundarius“ bezeichnet. Hier handelt es sich um das Persistentbleiben fötal generell angelegter Gefäßbahnen, wenn eine Hypoplasie oder Agenesie eines Gefäßes den Blutstrom in Verzweigungen lenkt, deren Benutzung sonst frühzeitig aufhört, und die eben durch dieses Ereignis offengehalten werden. In einer unter meiner Leitung entstandenen Arbeit hat dies Brandt für die sogenannte Dysphagia lusoria durchgeführt.

Hier handelt es sich um den Ursprung der Arteria subclavia dextra hinter der Subclavia sinistra, das Gefäß verläuft dann weiter hinter dem Oesophagus auf die rechte Halsseite. Bereits Hyrtl weist (1846) auf die Analogie mit den Walfischen hin, in Krause (Henles Handbuch) findet sich eine gute Ableitung aus dem Rathkeschen System der Verzweigungen der Aorta. Diese Anomalie ist weiterhin von Goetz unter Stiedas Leitung und dann in monographischer Form von Holzappel beschrieben worden. Eine Agenesie des normalen Gefäßes bringt hier den Blutstrom in sonst zur Rückbildung bestimmte Kiemenbogenarterien. Die Betonung des Zusammenhanges zwischen Agenesie einerseits und Erhaltung alter, nur noch transitorisch bedeutsamer Gefäßbahnen andererseits, erscheint durchaus gerechtfertigt. Die Offenhaltung dieser Arterienstrecken ist eben nur ein „sekundäres“ Ereignis. Der bei vielen Gefäßanomalien anwendbare Begriff des Ata-

¹⁾ Es erwies sich als zweckmäßig, den wesentlichen Gedankengang der Arbeit durchzuführen, ohne bei jeder der erwähnten Mißbildungen und atavistischen Organanlagen sogleich eine Aufzählung der einschlägigen, kritisch benutzten Literatur einzuschalten.

vismus secundarius dürfte hier einen Namen bieten, welcher sich mit einer gewissen Erklärung verbindet.

Es erscheint mir durchaus möglich, eine Reihe von Reflexen, welche bei Ausfallerscheinungen auftreten, als eine verwandte Erscheinung aufzufassen. Ansätze in dieser Richtung sind durch die Arbeiten Försters und Hasebrocks vorhanden. Hier liegt indessen ein so speziell neurologisches Problem vor, daß seine Bearbeitung im Rahmen einer, wenn auch biologischen, aber doch vorwiegend pathologisch-anatomischen Untersuchung kaum angebracht erscheint.

Den bisher dargelegten Möglichkeiten eines Atavismus ist ganz allgemein eine besondere Form dieses Vorkommnisses entgegenzustellen: Der Atavismus originarius.

Beim originären Atavismus handelt es sich um das Auftreten aus der Ontogenie verschwundener Organformen und Reste bei einzelnen Individuen. Wo einmal in der Phylogenie ein Organ eine so weitgehende Reduktion erfahren hat, daß es in der normalen fötalen Entwicklung überhaupt nicht mehr erscheint, da kann gelegentlich noch ein Organrest einen Hinweis auf alte phylogenetische Verhältnisse liefern. Auch hier seien einige Beispiele angeführt.

Namentlich den Chirurgen und Röntgenologen ist jener besonders durch Albers-Schoenberg bekannt gewordene Processus supracondyloideus geläufig, welcher nichts anderes darstellt, als einen Ansatz zu jener Knochenspange am Humerus, welche Nerven und Gefäße bei einer ganzen Anzahl von Wirbeltieren, z. B. bei den großen Raubtieren schützt.

Ein weiteres Beispiel ist das Auftreten multipler Milzen. Hier müssen allerdings einige Einschränkungen vorausgeschickt werden. Diese betreffen einmal jene Nebmilzen, welche unmittelbar am Hilus des Hauptorgans sitzen, diese können wohl zwanglos durch fötale Abschnürungen erklärt werden, dann aber auch jene Form der Dissemination von Milzstücken in der Bauchhöhle, wie sie auf ein fötales Trauma zurückgeführt werden muß. Das bekannte Belegstück für dieses Vorkommnis ist der Fall von Albrecht (Wien), der mehrere hundert Nebmilzen verbunden mit Agenesie der linken Niere beschrieben hat. Wohl sicher mit Recht nimmt dieser Autor als ursächliches Moment ein fötales Trauma an, welches die Nierenanlage zerstörte und gleichzeitig die Milz zertrümmerte und die einzelnen Stücke in die Bauchhöhle verstreute.

Indessen neben diesen Vorgängen kommt in bezug auf die Milz noch etwas anderes vor, nämlich die Auflösung des Organs in eine Anzahl von Knoten lienalen Gewebes, dabei sind die zuführenden Gefäße entsprechende Verzweigungen der Arteria lienalis. Derartige Beobachtungen sind unter anderem von Helly und von Fürst mitgeteilt worden.

Der letztgenannte Autor hat sicher mit Recht diese Varietät der Milzanlage als Atavismus aufgefaßt. Im Material des Breslauer Pathologischen Instituts wurde diese Mißbildung in den letzten Jahren in zwei Fällen beobachtet. (Dazu die entsprechenden Abbildungen.)

Das eine Mal handelte es sich um einen Nebenfund bei einem an Bronchopneumonie verstorbenen Kinde, dessen Körper sonst frei von Mißbildungen war, im zweiten Fall lag ein partieller Situs viscerum inversus mit Agenesie der Gallenwege vor. Das betreffende Kind war einige Tage nach der Geburt an Cholaemie gestorben. Hier ist die Vergesellschaftung des Atavismus einer Organanlage mit einer allgemeinen Tendenz zu Mißbildungen besonders bemerkenswert. Indessen nicht nur diese aufgelösten Organformen sind als atavistische Mißbildung

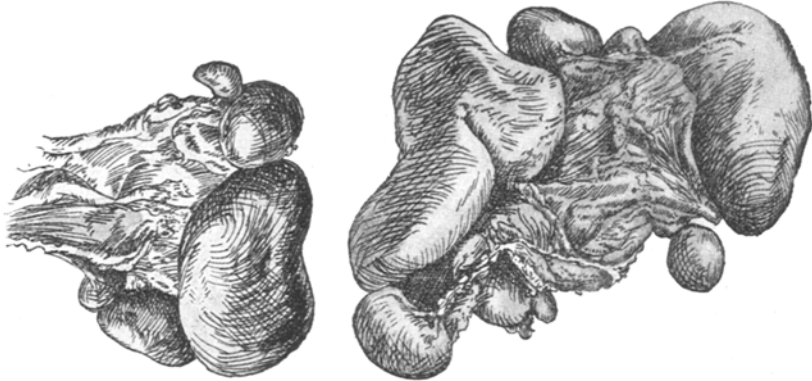


Abb. 1.

Abb. 2.

Auflösung der Milz in mehrere Organe.

aufzufassen, auch jene multiplen oder vereinzelt Nebenmilzen, wie sie so oft im Ligamentum gastrocolicum gesehen werden, wie sie ferner von Pankreasgewebe umgeben vorkommen und auch im Ligamentum gastrolienale, können gar nicht anders wie als Atavismus erklärt werden. Diese Auffassung vertritt auch Sobotta in seiner monographischen Darstellung der Anatomie der Milz. Für die Geschwulstgenese sind allerdings diese Nebenmilzen insofern belanglos, als die Milz nur in ungewöhnlich seltenen Fällen je das Ausgangsgebiet eines Tumors ist.

In ganz anderen Beziehungen zur Geschwulstentstehung ist das Pankreas. Hier soll zuerst nur eine atavistische Organform beschrieben werden, die allgemein als Pankreas annulare bezeichnet wird. Hier handelt es sich um eine ringförmige, das ganze Duodenum umgebende Pankreasanlage, deren Wesen wohl mit Recht als Atavismus zu bezeichnen ist. In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele. So der mit einer sehr guten Abbildung versehene Fall von Cords und neuerdings eine Beobachtung von B. G. Gruber, aus der älteren Literatur

wäre noch ein Fall von Symington zu nennen. Aus dem Handbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie von Oppel läßt sich entnehmen, daß u. a. bei den Selachiern eine annuläre Pankreasform vorhanden ist. Beim Menschen handelt es sich um ein recht seltenes (es sind nur etwa 12 Fälle anscheinend bekannt), aber prinzipiell bedeutsames Vorkommnis, welches aus der normalen Embryologie kaum-erklärt werden kann, für derartige Organformen muß eben ein Rückschlag herangezogen werden. Die Bildung eines Neoplasmas aus einem Pankreas annulare ist meines Wissens noch nicht beschrieben. Neben dieser atavistischen Form des Gesamtorgans kommt beim Pankreas noch ein anderer, weiter unten zu besprechender Vorgang in Frage. In diesem Zusammenhang ist es unerlässlich, eine Abgrenzung des Atavismus originarius gegenüber dem „Spontanatavismus“ der modernen Vererbungswissenschaft vorzunehmen.

Hierunter ist das Aktivwerden einer bei den Durchschnittsindividuen der fraglichen Art latent gewordenen Eigenschaft zu verstehen. — Es ist für den Begriff des Spontanatavismus gleichgültig, ob die fragliche Eigenschaft etwa im Fötalleben vorhanden ist und durch abnorme Persistenz in Erscheinung tritt, oder ob sie völlig sprunghaft als reiner Rückschlag auf einen Vorfahren, der sie generell besessen hat, sich zeigt. Das Auftreten einer beim normalen Individuum nicht, wohl aber bei seinen Vorfahren vorhandenen Eigenschaft, genügt, um einen Spontanatavismus anzunehmen. Bei dem Atavismus originarius geht die Forderung weiter, hier handelt es sich um die Fälle von Spontanatavismus, bei denen die fragliche Eigenschaft aus der Ontogenie des Individuums verschwunden ist. Sie muß aus totaler Latenz, nicht nur aus einer solchen der vollen Entwicklungsstufe, wiedererscheinen. — Neben dem Spontanatavismus ist hier noch der Hybridatavismus einerseits und die „taxonomische Variation“ (C. de Candolle) andererseits aus Gründen der Vollständigkeit zu erwähnen. Die taxonomische Variation deckt sich indessen einigermaßen mit dem Begriff der Tendenz zur Kenogenesis. Unter Hybridatavismus ist endlich das Auftreten einer durch Kreuzung in eine Art hineingeratenen zumeist latenten Eigenschaft zu verstehen.

Der für diese ganzen Ausführungen leitende Gesichtspunkt ergab sich aus einer Fragestellung, die durch das Auftreten bestimmter Geschwulstformen vom Typus der Speicheldrüsenmischgeschwülste außerhalb des normalen Ausbreitungsgebietes dieser Drüsengruppen bedingt war. Es lag eine weitgehende histologische Übereinstimmung, wenn nicht Identität mancher Tumorformen mit den für die eigentlichen Speicheldrüsen bekannten Geschwulsttypen vor. Der Begriff der Keimversprengung erwies sich hier als völlig nichtssagend, da er den Vorgang, der die Tumoranlage an die Stelle der Geschwulstent-

stehung brachte, völlig im Dunkeln ließ. An eigenen Beobachtungen liegen 3 Geschwülste vor, von denen zwei in der Oberlippe, eine im harten Gaumen lokalisiert waren. Der histologische Bau von Nr. 1 ist in einer von mir angeregten Dissertation durch Hudalla (Breslau 1920) eingehend mitgeteilt worden, über Nr. 2 liegt eine kurze kasuistische Mitteilung meinerseits vor. Nr. 3 soll hier beschrieben werden. Es war Verfasser möglich, aus der reichlich vorhandenen vergleichend anatomischen Literatur zu ermitteln, daß das phylogenetische Ausbreitungsgebiet der Speicheldrüsen sich wesentlich weiter erstreckt, als die Organzone auch während der fötalen Entwicklung. In der Oberlippe sind Geschwülste vom histologischen Bau der Parotismischgeschwülste in nicht allzu großer Zahl beschrieben worden. Die erste entsprechende Beobachtung hat Hanau gemacht, die gesamte Kasuistik ist in einer Dissertation von Lang aus der Küttnerschen Klinik dargestellt worden. Auf die gleiche Stufe, wie diese Tumoren im Gebiet der Oberlippe sind manche Neoplasmen im Bereich des harten Gaumens zu setzen. Auch hier ist eine nicht allzu umfangreiche Kasuistik vorhanden, aus der ich Coenens Arbeit hervorheben möchte.

Meine eigene Beobachtung betrifft eine flache, etwa 4 cm lange und 1,8 cm breite Geschwulst, welche in sieben Paraffinblöcken bearbeitet wurde. Die Untersuchung fand teils an Serien-, teils an Stufenschnitten statt. Unter einem kapselartigen Bindegewebe liegt der eigentliche Tumor, welcher von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld ein höchst wechselndes Bild bietet. Ganz allgemein läßt sich der Vergleich mit den Mischgeschwülsten der Parotis durchführen. Es ist stellenweise eine alveoläre Struktur vorhanden; es finden sich jene hyalin aussehenden, mit Eosin stark gefärbten Gebilde, wie sie Billroth für das Cylindrom beschrieben hat. Einzelne Plattenepithelinseln mit Andeutung von Schichtung und von Hornperlenbildung sind vorhanden. In anderen Gesichtsfeldern treten wiederum jene Bilder hervor, welche es verständlich erscheinen lassen, daß diese Tumoren früher als Endotheliome aufgefaßt wurden (Volkmann). Unter dem fibrösen, von den Zellen des Neoplasmas nicht durchbrochenem Kapselgewebe liegen systemlos Zellbänder aus langspindligen Zellen, welche ein strukturloses, stark eosin-gefärbtes Bindegewebe einfassen. In einer etwas tieferen Gewebsschicht werden aus diesen spindligen Zellen Drüsenlumina mit drei- bis vierfacher Zelllage gebildet. In den Drüsen finden sich teils Tropfen eines amorphen Sekrets, teils auch stark mit Eosin gefärbte Abscheidungen. Die Lumina dieser Drüsen sind von sehr verschiedener Weite und Gestalt, manchmal springt das die Drüsen bildende Epithel in Form von Leisten und Zapfen lumenwärts vor. Zwischen den Drüsen findet sich teils systemlos, teils unter Andeutung der adenogenen Anordnung eine Füllung aus den gleichen epithelialen Zellen, wie sie zur Bildung der Drüsen selbst gedient haben. Hier ändern sich indessen vielfach die Zellformen; es treten neben runden Zellen kubische und auch hohe Zylinderepithelien auf. Die Drüsenlumina werden oft nur andeutungsweise ausgebildet; sie sind mit einem gleichmäßig eosin-gefärbten Material gefüllt. Diese Geschwulstbilder mit Vorherrschen der epithelialen Komponente und mit Zurücktreten des Bindegewebes wechseln indessen mit Regionen ab, in denen ein Vorwiegen der Spindelform unter den epithelialen Zellen zu verzeichnen ist. In der Anordnung dieser Zellkörper findet sich eine Wirbelform, wie sie für die sog. Endotheliome beschrieben wird. Das Binde-

gewebe tritt hier quantitativ mehr hervor. Recht unvermittelt liegen plattenepitheliale Nester im Gewebe. Hier ist Schichtung, Zwiebelschalenbildung und stellenweise eine Andeutung von Verhornung erkennbar. Einige dieser Epithelhaufen erreichen einen ganz ansehnlichen Umfang, sie stehen multipel nebeneinander, und sie lassen sich in aufeinanderfolgenden Schnitten gut verfolgen.

Gleichviel ob dies Bild sich im eigentlichen Speicheldrüsengebiet findet, oder ob es in einer etwas entfernten Region auftritt, man wird hierbei stets die Diagnose eines Parotismischtumors stellen. Bemerkenswert ist das Auftreten der plattenepithelialen Inseln. Die verschiedenen Wuchs- und Strukturformen der Geschwulst lassen doch immer den epithelialen Charakter erkennen. Das Übergehen der endotheliomartigen Stellen in richtige Drüsenformationen läßt neben anderen Gründen ein Endotheliom ausschließen.

Bezüglich der Geschwülste in der Oberlippe kann ich mich auf die erwähnten Arbeiten beziehen, auch in ihnen ist der wohlcharakterisierte Bau der Parotismischgeschwülste erkennbar, wenn auch im Fall 2 die epitheliale Komponente maligne Eigenschaften gewonnen hat. Es muß die völlige histologische Identität dieser Neoplasmen mit dem wohlbekannten Geschwulstbild der Parotistumoren durchaus hervorgehoben werden, auch gegenüber der Tendenz, in derartigen Neubildungen lediglich Derivate der Basalzellen zu sehen, wie dies Krompecher tut.

Bekanntlich hat Hinsberg in seinen Untersuchungen über den Bau der Parotismischgeschwülste den Nachweis für den epithelialen Ursprung der oft eigentümlich spindelförmigen, drüsenartig oder alveolär angeordneten oft auch ganze Gesichtsfelder in sarkomähnlicher Textur füllenden Spindelzellen geführt. Derselbe Autor hat das Vorkommen von Knorpelzellen sowie von verschiedenen Zellen der Bindegewebsreihe darauf zurückzuführen gesucht, daß bei einer Keimversprengung von Speicheldrüsen Gewebe osteoblastische Elemente mechanisch mitgerissen würden. Wenn auch Hinsbergs Lehre in einzelnen Punkten angegriffen wurde, so von Krompecher, der diese Geschwülste vorwiegend in Beziehung zu den Basalzellen setzen wollte, und von Wilms, der sich die Modalität der Keimversprengung anders vorstellte, so ist doch die Geschwulstforschung dahin gelangt, zumal da auch Ribbert diesen Standpunkt vertrat, die epitheliale Herkunft dieser Tumoren anzuerkennen. Es blieb für die organentfernten gleichartigen Geschwülste nur die Schwierigkeit, sich den Modus vorzustellen, wie das Ausgangsgewebe der Neubildung in die Oberlippe, in die Orbita, zum harten Gaumen gelangen sollte. Denn an allen diesen Stellen kommen die fraglichen Blastome vor. Billroth hatte sie seinerzeit als „Cylindrome“ betrachtet, ein Name, mit dem wenigstens nichts präjudiziert wurde. — Auffallend ist es allerdings, daß sonst völlige strukturelle Übereinstimmung vorhanden ist, daß aber Knorpelbestandteile in den

sogenannten Cylindromen immer fehlen, wenn sie nicht im Ausbreitungsgebiet der Parotis bzw. der anderen normalen fötalen Speicheldrüsen liegen. Ich möchte aus dieser histologischen Differenz den Schluß ziehen, daß die Knorpelbestandteile ein mehr akzessorisches Vorkommnis darstellen, welches sehr wohl im Sinne Hinsbergs erklärt werden kann, welches aber zum eigentlichen Wesen dieser Keimversprengung nicht gehört. Es läßt sich trotz der topographischen Nähe zwischen Parotis und Orbita, Oberlippe, Gaumen nicht einsehen, wie beispielsweise die Gesichtsspalten übersprungen werden sollten. Der Gedanke, daß eine solche Gewebsanlage sich autochthon an der Stelle ihres späteren geschwulstmäßigen Weiterwachsens bilden könnte, gewann an Wahrscheinlichkeit, als es sich vergleichend anatomisch ergab, daß es sich um ein Gebiet handelte, in welchem ganze verwandte Drüsengruppen in der Phylogenie mannigfache morphologische Transformationen und physiologische Funktionswechsel erfuhren. Besonders im Anschluß an Broman kam ich zu folgenden Ergebnissen: Aus den perioralen Schleimdrüsen werden seröse Verdauungsdrüsen formiert, welche den ganzen Anfang des Vorderdarms umgeben. Diese Drüsen sind dazu bestimmt, das Gleiten der Nahrungsmittel zu erleichtern und Verdauungsfermente abzusondern. Auch ihre Innervation läßt die Zugehörigkeit zum Pharynxgebiet erkennen. Sie werden nämlich vom Kerngebiet des Glossopharyngeus versorgt. Beim Menschen wird die Glandula parotis bekanntlich durch den Nervus petrosus superficialis minor innerviert. Diese Heranziehung der Innervation zur Erkennung der Zugehörigkeit im phylogenetischen Sinn ist ein Verdienst Gaupps. Die Wandlungen der erwähnten Drüsengruppe in funktioneller Hinsicht sind außerordentlich mannigfaltig, ebenso ihr Ortswechsel. So erfolgt unter anderm die Giftbildung der Ophidier aus einer transformierten Speicheldrüse. Von ganz erheblicher Bedeutung ist die Tatsache, daß bei einer Reihe von Spezies sich in der Orbita Speicheldrüsen befinden, so bei der Katze. Bei manchen Nagern finden sich Speichel- und Tränendrüsen nebeneinander in der Orbita. Eine wesentliche Zahl von Gründen spricht für eine ganz enge Beziehung zwischen Speichel- und Tränendrüsen, wahrscheinlich sind beide Drüsenkomplexe von einer gemeinsamen Grundform herzuleiten. Zunächst sind die morphologischen Unterschiede zwischen beiden Drüsengruppen als sehr gering zu bezeichnen, wobei auch zu erwähnen ist, daß die verschiedenen Speicheldrüsen untereinander ja auch histologische Verschiedenheiten aufweisen, wie die Gianuzzischen Halbmonde. Innervatorisch ist, wenn man den von Gaupp begangenen Weg einschlagen will, der Zusammenhang zwischen Glandula lacrimalis und parotis leicht erkennbar. Die Tränendrüsen werden ebenfalls vom Nervus glossopharyngeus auf dem Weg über die Chorda tympani und das

Ganglion sphenopalatinum versorgt. Es dürfen hier auch einige physiologische Beziehungen, die sich aus der Innervation ergeben, angeführt werden.

I. Das Tränen der Augen. Beim sogenannten Verschlucken, das will sagen bei einer reflektorischen Reizung, treten bestimmte Bewegungen der vom N. glossopharyngeus versorgten Muskeln ein, aber auch die vom gleichen Kerngebiet versorgten sekretorischen Drüsen zeigen die funktionellen Wirkungen dieses Reizes.

II. Die beim psychischen Weinen auftretenden Schluckbewegungen. Hier wirkt ein Reiz, der zuerst die Tränendrüsen trifft, auf die vom N. glossopharyngeus motorisch innervierten Muskeln des Schlundkopfes. Des weiteren bildet beim Menschen die Tränendrüse mit den Speicheldrüsen eine entschiedene nosologische Einheit. Bei der Parotitis epidemica erkrankt oft mit den Speicheldrüsen zugleich die Tränendrüse, es kommt sogar bei Parotitisepidemien vor, daß die Tränendrüsen isoliert für sich erkranken (die Kenntnis dieses Vorganges verdanke ich einer persönlichen Mitteilung von Herrn Geheimrat Uthoff). Auch bei der Mikuliczschen Krankheit ist die symmetrische Erkrankung von Speichel- und Tränendrüsen bekannt; ferner kommt bei jenen leukämischen und pseudoleukämischen Prozessen, bei denen die Speicheldrüsen befallen sind, oft auch eine Mitbeteiligung der Tränendrüsen vor. Zu dieser normalen histologischen Verwandtschaft, zu den innervatorischen Beziehungen und zur gemeinsamen Empfänglichkeit für bestimmte Infektionserreger sowie für die unbekannten krankmachenden Faktoren bei Leukämie kommt noch ein wesentliches Argument hinzu: die Ähnlichkeit der speziellen Organtumoren der Tränendrüsen mit denen der Speicheldrüsen. Erst kürzlich ist beispielsweise von Herzog ein *Cylindroma carcinomatosum* der Orbita beschrieben worden. Aus der präzisen histologischen Darstellung des Falles geht es meines Erachtens hervor, daß es sich um ein Geschwulstbild handelt, wie es ebensogut in einem carcinomatös gewordenen Parotistumor angetroffen werden könnte. Auch früher sind schon „Cylindrome“ mit und ohne carcinomatösen Einschlag in der Orbita beschrieben worden, so von Baas. Noch an einer weiteren Stelle konnten neuerdings gleichartige oder zumindest nahe verwandte Blastome festgestellt werden, nämlich in der inneren Nase, es liegt hier eine Beobachtung von Hinsberg vor sowie eine des Verfassers (beide Fälle werden von Hinsberg mitgeteilt werden). Die sogenannten Endotheliome der inneren Nase werden wahrscheinlich zum nicht geringen Teil ein ähnliches Schicksal in der späteren Beurteilung erfahren wie die der Parotis, auch hier wird die epitheliale Herleitung kaum ausbleiben.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Überall dort, wo in der Phylogenie sich Speicheldrüsengewebe bzw. eine verwandte transformierte

Drüse sich befindet, ist die Möglichkeit gegeben, daß gelegentlich ein Rückschlag mit Auftreten entsprechender Gewebsreste stattfindet. Solche Gewebsreste im alten phylogenetischen Ausbreitungsgebiet können offenbar leicht in geschwulstmäßiges Wachstum geraten. Es bleibt einigermassen auffallend, daß über Versprengungen von normalem Speicheldrüsengewebe in der fraglichen Region so wenig bekannt ist. Jedoch dieser Umstand läßt sich nicht als wesentlicher Einwand geltend machen. Zunächst muß die Möglichkeit erwogen werden, daß es überhaupt nicht die differenzierten Speicheldrüsen sind, aus denen die Geschwülste hervorgehen, sondern vielmehr ein gewisser Rückschlag auf eine primitivere Differenzierungsstufe des Organs. Für eine derartige Hypothese spricht in einem gewissen Grade die zwar organoide, aber doch recht unvollkommene Struktur der Neoplasmen. Dann muß darauf hingewiesen werden, daß es — auch Ribbert betont es in seinen Darlegungen über Keimversprengung und Onkogenese — an der Möglichkeit ausgedehnter Untersuchungen auf diesem Gebiet fehlt. Es ist eben nicht möglich, an größeren Serien von Leichen das Gesicht auf das Vorhandensein von Organabsprengungen histologisch zu untersuchen. Goercke hat einmal unter Heidenhain in der Nase eines Hundes eine abgesprengte Speicheldrüse feststellen können, so daß dieser freilich einzelne Befund doch eine Grundlage für die Möglichkeit entsprechender autochthoner Gebilde liefert. Den Gedanken, daß etwa einfache Schleimdrüsen das Matrixgewebe der fraglichen Tumoren sein könnten, kann man mit einer sehr stichhaltigen Begründung ablehnen. Schleimdrüsen gibt es an allen möglichen Körperstellen, es ist aber niemals etwa in der Trachea, dem Kehlkopf oder an einer anderen beliebigen Stelle mit präformierten Schleimdrüsen die Entwicklung eines Tumors vom Speicheldrüsengeschwulsttypus beobachtet worden. Das Vorkommen dieser Neoplasmen ist eben an die phylogenetische Ausbreitzzone der perioralen Verdauungsdrüsen bzw. ihrer Transformationsderivate gebunden. Die organoide Gewebsstruktur ist ein Argument gegen die Ableitung der Geschwülste von den Basalzellen im Sinne Krompechers. Es handelt sich hier zunächst um völlig gutartige Neubildungen, denen höchstens die Tendenz zum örtlichen Rezidiv nach unvollständiger Entfernung innewohnt. Wird aber die epitheliale Komponente, wie es gelegentlich vorkommt, maligne, dann sind auch die dem Carcinom entsprechenden Gewebeeigenschaften vorhanden, die dann stattfindenden Wachstums- und Metastasierungsvorgänge verlaufen übrigens ganz anders als bei dem Krompecherschen Basaliom, einer zwar umstrittenen (v. Hanse mann), aber in gewissem Grad doch anzuerkennenden Geschwulstform.

Diese Untersuchungen haben zweierlei darzulegen vermocht: Einmal die Einheitlichkeit des Ursprungs einer ganzen Gruppe einander

weitgehend histologisch ähnlicher Geschwulstformen in einer Körperregion. Dann ist gewissermaßen als Nebenprodukt dieser Untersuchungen ein Streiflicht auf eine enge Beziehung zwischen Tränen- und Speicheldrüsen geworfen worden. Die Entstehung der Tränendrüsen durch anatomische Transformation und physiologische Anpassung aus der Gruppe der serösen-perioralen Verdauungsdrüsen ist in hohem Maße wahrscheinlich gemacht worden. Die Tatsache, daß die erwähnten Tumoren bei größerem Wachstum gelegentlich ein völliges Zurücktreten der adenogenen, epithelialen Strukturformen zeigen, daß dann nur ein Gewebe aus annähernd spindligen Zellen, welche bald sarkomähnlich, bald endotheliomähnlich angeordnet sind, sichtbar wird, ist geeignet, manche Widersprüche in der Auffassung zu klären. Vielleicht sind auch Tumoren des Mundbodens, des Gaumens und der Zunge, welche zumeist als Endotheliome erklärt werden, nichts anderes als einseitig entwickelte Wuchsformen von Neoplasmen, die zu den Speicheldrüsengeschwülsten gerechnet werden müßten. Beispielsweise die von Preusse kürzlich bearbeiteten Neoplasmen des Mundes lassen sehr wohl eine solche Auffassung zu. Der Begriff des Endothelioms würde damit eine weitere Beschränkung erfahren, ein Vorgang, der übrigens auch auf ganz anderen onkologischen Gebieten stattgefunden hat. Es sei hier nur an die Endotheliome der Haut (Braun) und ihre Erkennung als Basalzellkrebse erinnert.

Diese systematische Durchforschung eines Organgebietes gab die Grundlage für den Begriff der Progonoblastome (*οἱ πρόγονοι* = die Vorfahren), gleichzeitig entstand daraus die Anregung, in systematischer Durchforschung der Geschwulstlehre analoge Möglichkeiten, also atavistisches Auftreten von Gewebsresten organoïder Natur und daraus hervorgehende Blastome, zu suchen. Hier ergab sich eine enge Anknüpfung an Saltykows Arbeiten über die sogenannten Adenomyome des Dünndarms. Es ist keineswegs als Zufall anzusehen, daß diese Tumoren von Oberndorfer zunächst als „Endotheliome“ der Darmwand aufgefaßt wurden; der gleiche Autor war es, der später die Grundlage für die richtige histologische Stellung dieser Neoplasmen lieferte. Die vorwiegende Beurteilung nach morphologischen Analogien mußte die Deutung als Endotheliome zur Folge haben. Schon hier sei es bemerkt, daß Aschoff diese Tumoren als „Naevi“ der Darmwand vergleichend bezeichnet hat. Hiermit ist, anscheinend mehr intuitiv als in systematischer Begründung, eine gewisse Wesensähnlichkeit mit den Hautnaevi zum Ausdruck gebracht. Es wird noch Gelegenheit sein, auf eine gewisse Beziehung zwischen der Histologie der Naevi und der anderer Geschwülste einzugehen.

In seinen grundlegenden Untersuchungen hat Saltykow die Adenomyome des Dünndarms von versprengten Pankreasresten abgeleitet.

Schon eingangs wurde das Pankreas annulare als phylogenetischer Rückschlag aufgefaßt. Neben unvollständigen Vereinigungen der dorsalen und der ventralen Pankreasanlage und neben Abspaltungen von Pankreasgewebe in der Papillengegend, die zweifellos zu recht als einfache Hemmungsmißbildung aufzufassen sind, kommen vom Magen bis zum Dickdarm hin Abspaltungen von Pankreasgewebe vor. Im Gegensatz zu den Speicheldrüesengeschwülsten kennt man hier neben den organogenen Neoplasmen eine ganze Reihe von Fällen, in denen sogar vollständig ausdifferenziertes Pankreasgewebe festgestellt wurde. Solche Pankreasstücke sind im Magen, im Dünndarm ganz besonders aber im Meckelschen Divertikel beschrieben worden. Nauwerck teilt eine Beobachtung mit, in welcher ein solches Pankreas accessorium — ein Progonom nach meiner Bezeichnung — die Bildung eines Darmdivertikels bedingt hatte. Aus der reichen kasuistischen Literatur seien hier die Arbeiten von Griess, Thelemann, Zenker, Neumann u. a. genannt; über ein Pankreas im Meckelschen Divertikel berichten H. Albrecht und Arzt, Hulst und Eugen Albrecht. Bei diesem Autor findet sich der sehr bemerkenswerte Satz: „Die spezifischen Ursachen müssen . . . in einer dem ganzen Entoderm des gesamten Darmabschnittes, der Intestinalanlage, wenigstens von der normalen Pankreasanlage bis zum Ductus omphalomesentericus gemeinsamen Fähigkeit gesucht werden; vielleicht lassen sich für diese in der Phylogenese oder Ontogenese noch morphologische Anhaltspunkte finden.“ Tatsächlich treten diese Nebenpankreasbildungen gleichfalls im alten Pankreasgebiet der Phylogenese auf. Es handelt sich um einen Vorgang, der gewissermaßen einen Parallellfall zu den multipeln Nebenmilzen darstellt. Beide Organe sind ursprünglich in der Wand des Darmkanals angelegt. Erst im Lauf der Phylogenie werden sie zu gesonderten parenchymatösen Organgebieten herausdifferenziert; die Milz wird zu einer einheitlichen beim Menschen (und bei den Primaten) solitären Blutdrüse, das Pankreas zu einer einheitlichen Verdauungsdrüse mit gleichzeitigen endokrinen Funktionen und sekretorischen Fähigkeiten. An die vielfachen Modifikationen der Pankreasform, zum Beispiel seine Verzweigungen bei den Nagetieren sei hier nur erinnert.

Wie sollte man sich die Entstehung eines Nebenpankreas entfernt vom Hauptorgan vorstellen? Der Gedankengang, daß bei dem Längenwachstum des Darmkanals von den ursprünglichen Pankreasanlagen Stücke nach entfernteren Abschnitten des unteren Ileums und gelegentlich kranialwärts nach dem Magen hin verschleppt werden, erscheint zunächst als nicht unberechtigt. Er erklärt indessen nicht die spezifisch intramurale Form und Entwicklung des entfernt vom Hauptorgan gelegenen gleichartigen Zellkomplexes, auch nicht das Vorkommen eines Nebenpankreas gerade im Meckelschen Divertikel. Die Hypothese

von H. Albrecht, daß sich Lieberkühnsche Drüsen einfach zu Pankreasgewebe transformieren können, erscheint bei der hochgradigen Ausdifferenzierung keinesfalls wahrscheinlich. Aus der reichhaltigen Literatur über Nebenpankreas im Meckelschen Divertikel sei an dieser Stelle G. Fanconi zitiert:

„Da bei der Sektion wegen des eigentümlichen Befundes eines so langen, mitten in den Verwachsungen gelegenen Meckelschen Divertikels ein Zusammenhang desselben mit den Atresien angenommen wurde, unterließ ich nicht, auch dieses in Serienschnitten zu untersuchen. Zu meinem nicht geringen Erstaunen entpuppte sich die etwas festere Auftreibung an seinem blinden Ende als ein ca. erbsengroßes Nebenpankreas, welches zur Hälfte submukös, zur anderen subserös gelegen ist. Das Pankreasgewebe besteht aus ganz typischen Endstücken, in welche ganz vereinzelte Langerhanssche Inseln eingestreut sind. Auch Ausführungsgänge mit kubischem einschichtigem Epithel sind mehrfach getroffen; sie münden in einen axial gelegenen, mit einer Schicht hohen Cyliinderepithels ausgekleideten Ausführungsgang, welcher seinerseits auf dem höchsten Punkt der ins Darmlumen sich vorwölbenden Kuppe in dieses einmündet. Die diese Kuppe überkleidende Darmmucosa weist genau denselben Bau auf wie überall sonst im Dünndarm. Eine Metaplasie der Lieberkühnschen Drüsen zu Pankreasdrüsen, wie sie H. Albrecht beschreibt, besteht also nicht.“

Es muß besonders betont werden, daß ein eigenartiges Durcheinander von Drüsenparenchym des Pankreas, von Ausführungsgängen und teilweise auch von echtem Inselgewebe mit dem aufgefaserten Muskelanteil der Darmwand vorkommt. Eben in dieser histologischen Anordnung liegt ein Hinweis auf eine atavistische Organabstammung, die so ungefähr das Gegenteil einer zufallsmäßigen Verschleppung ist. In diesem Verhalten ist aber auch eine Quelle mannigfacher Irrtümer in der Beurteilung gelegen. So wurde immer wieder aus dem Vorhandensein epithelialer Zellschläuche in der Muscularis der Rückschluß auf ein infiltratives Wachstum gezogen, während doch nur eine Gewebсмischung vorlag. Ein besonders leicht irreführender Umstand ist es, daß sich die epitheliale Komponente in einigen Fällen zu autonomem Wachstum weiter entwickelte; diese vereinzelten Carcinome haben dann zu unberechtigten Verallgemeinerungen geführt. Was für das aberrierte organoide Gebilde Geltung hat, trifft aber auch für die aus ihm gebildeten Tumoren zu. Verlagerte Gewebskeime zeigen ganz allgemein eine oft wesentliche Abweichung vom Matrixgewebe. Es wäre hier einmal die mangelnde Differenzierung zu nennen, also beispielsweise Pankreasgewebe ohne deutliche Ausbildung von Inseln. In anderen Fällen ist eine ungleichmäßige Entwicklung der verschiedenen Komponenten des Organgewebes zu verzeichnen, so etwa ein Zuviel an Ausführungsgängen, die stark gewunden und erweitert sein können gegenüber dem sekretorischen eigentlichen Organparenchym. In einer Arbeit „Zur Genese der Darmcarcinome“ hat D. Engel im Institut von Ghon für diese eigentümlichen Geschwülste eine Herleitung aus

embryonal verlagerten Darmepithelknospen versucht. Der Autor erkennt ganz richtig, daß in den Carcinoiden der Appendix und den sogenannten Adenomyomen des Dünndarms verwandte Gewebe gegeben sind, auch ihm ist die Beziehung zum Pankreasgewebe nicht entgangen. Um seine Epithelknospenhypothese aber mit den jedem Histologen geläufigen Tatsachen in Einklang zu bringen, kommt Engel zu recht gewagten Deduktionen, so schreibt er: „... Die zurzeit der Absprengung in gewissem Sinn noch pluripotenten Zellen hätten vielleicht auch noch die Fähigkeit, sich zu spezifischem Drüsenepithel auszudifferenzieren, wodurch die Beziehungen der Carcinoide zum Pankreasgewebe, worauf von manchen Autoren hingewiesen wird, erklärlich erscheint.

Jedenfalls wäre mit einer solchen Annahme die Verschiedenheit im Aufbau solcher Tumoren verständlich sowie auch die Verschiedenheit der Ansichten über den Zusammenhang mit dem Darmepithel.“

Diese Theorie stützt Engel lediglich auf die Durchsicht einiger Präparatenserien Grossers, in denen Epithelknospen zu sehen sind. Engel übergeht es dabei, daß es die mannigfachsten Abstufungen vom Nebenpankreas zum organoiden Tumor gibt, und er scheint sich auch mit Oberndorfers und Saltykows grundlegenden Arbeiten nicht eingehend genug befaßt zu haben. Zu ganz anderen Ergebnissen ist Gerlach in einer unter Borrmanns Leitung entstandenen Studie gelangt, auf die ich an entsprechender Stelle noch zurückkommen werde.

Über Nebenpankreas im Magen und über die geschwulstmäßige Weiterdifferenzierung dieser Atavismen hat Beutler unter meiner Leitung gearbeitet. Er hat diese Abweichungen vom rein organmäßigen Bau und die Übergänge zur echten Geschwulstbildung auf Grund von Serienschnitten eingehend dargestellt. Insbesondere ist das verhältnismäßig starke Hervortreten der Ausführungsgangskomponente gegenüber dem parenchymatösen Organanteil zu betonen. Es finden sich zwischen den Zellbündeln der Magenmuskulatur abgeschnürte, z. T. gewucherte Drüsenlappen, aber auch hier kann man von einem infiltrativen Wachstum durchaus noch nicht sprechen, denn es handelt sich nur um Teilungs- und Expansionsvorgänge heterotopen Zellmaterials. Die Erkennung der Grenze, die zwischen einer Abartung und einem disharmonischen Wachstum eines derartigen Zellmaterials einerseits und einer Geschwulstbildung andererseits zu ziehen ist, macht entschieden Schwierigkeiten. Auch bei deskriptiver Übereinstimmung kann es leicht vorkommen, daß der eine Beobachter noch von einer organoiden Atypie spricht, wo der andere bereits ein echtes Neoplasma zu sehen glaubt. Selbstverständlich ist bei einer derartigen Keimverlagerung stets die Möglichkeit gegeben, daß ein Anteil, vor allem die epitheliale Komponente, in autonomes Wachstum tritt, die Eigenschaften des infiltrativen Vordringens und der Metastasenbildung

bekommt. Indessen diese mögliche Carcinombildung aus einem derartigen Pankreasrest scheint zu den größten Seltenheiten zu gehören, wenn sie auch potentiell bei allen derartigen Geschwulstbildungen gegeben ist. Es darf meines Erachtens aus dieser Möglichkeit nicht der von Thierfelder gezogene Schluß wiederholt werden, daß Pankreasreste im Magen öfter das Ausgangsgewebe eines Carcinoms liefern. Zusammenfassend kann über die Histologie der Pankreasreste im Magen mitgeteilt werden, daß das organotypische Element bei ihnen vorwiegt, wenn auch oft genug eine geschwulstmäßige Weiterdifferenzierung vorhanden ist. Hierin liegt ein bemerkenswerter Unterschied zu den an anderer Stelle des Mitteldarmabschnittes gelegenen sogenannten Adenomyomen und zu den sogenannten Carcinoiden der Appendix. Seit Oberndorfer auf die eigentümlichen kleinen Tumoren der Appendix und auf die sogenannten Adenomyome hingewiesen hat, ist über diese Klasse von Geschwülsten eine recht umfangreiche Literatur entstanden. Es muß dabei betont werden, daß im Sinn einer rein morphologischen Betrachtung die histologische Carcinomdiagnose einigermaßen verständlich ist. Daß diese Geschwülste biologisch nicht zu den Darmcarcinomen gehören, wird auch von den Autoren zugegeben, die irrtümlich aus der Lage der epithelialen Zellen in der Darmmuscularis die Carcinomauffassung vertraten. Verfasser hatte Gelegenheit, drei dieser Tumoren eingehend zu untersuchen, eine dieser Geschwulstbildungen saß an der Radix der Appendix, zwei andere Fälle waren nahe der Spitze lokalisiert. Diese beiden Fälle sind von W. Schober unter meiner Leitung in Serienschnitten bearbeitet worden, derselbe Autor hat auch die einschlägige Literatur kritisch bearbeitet. Zu gleicher Zeit hat Gerlach (s. o.) im Anschluß an einige Beobachtungen des Borrmannschen Instituts eine Auffassung zum Ausdruck gebracht, welche sich der meinigen wesentlich nähert, er bezeichnet diese Geschwülste als Choristoblastome. Hiermit bringt er den organoiden Charakter richtig zum Ausdruck, nur die Kenntnis, daß das organoid verlagerte Gewebe durch einen atavistischen Vorgang autochthon an den beobachteten Stellen erscheint, ist bei Gerlach naturgemäß noch nicht vorhanden. Nebenher bedeutet Gerlachs gründliche Arbeit auch eine Widerlegung von D. Engels Hypothesen. Gerade in Schobers Arbeit ließ es sich zeigen, daß kleine, scheinbar metastatische Gewebeknoten unter der Serosa der Appendix in der Tat ohne kontinuierlichen Zusammenhang mit der Hauptmasse der Geschwulst sind. Aber daraus darf eben nicht auf eine metastatische Verbreitung, sondern vielmehr nur auf eine primäre, zerstreute Organanlage geschlossen werden. Die Zellen der sogenannten Carcinoiden der Appendix sind gleichmäßig geformt, sie haben ein helles, wabiges Protoplasma und einen zentral gestellten runden Kern. Ihrem ganzen Aussehen nach stehen sie dem

Typus der endokrinen Zelle entschieden nahe. Schon Saltykow hat diese Zellen vom Inselparenchym des Pankreas herleiten wollen, er hat namentlich die Gefäßversorgung in ihrer morphologischen Ähnlichkeit mit der Gefäßversorgung der Pankreasinseln als Beweismittel herangezogen, meines Erachtens mit Recht. Immerhin muß bei den Carcinoiden der Appendix die starke Abweichung vom Parenchym eines Pankreas erwähnt werden, Differenzierung von Inselgewebe gegen Drüsengewebe, Bildung von Ausführungsgängen, kurz einen rein organoiden Typus habe ich weder in meinen Fällen feststellen können, noch waren in der Literatur über die Appendixcarcinome solche Beobachtungen verzeichnet.

Der Begriff des Choristoms deckt sich teilweise mit dem des Progonoms. Das Choristom stellt eben einen aus seinem Zusammenhang gerissenen organoiden Gewebskomplex dar, welcher in blastomartiges Wachstum treten kann, Choristoblastom. Das Progonoblastom seinerseits ist ein organoider in geschwulstmäßiges Wachstum geratener Gewebsteil, welcher nicht durch fötale Abreißung und Versprengung, sondern gesetzmäßig durch Rückschlag im phylogenetischen Ausbreitungsbezirk eines Organs an

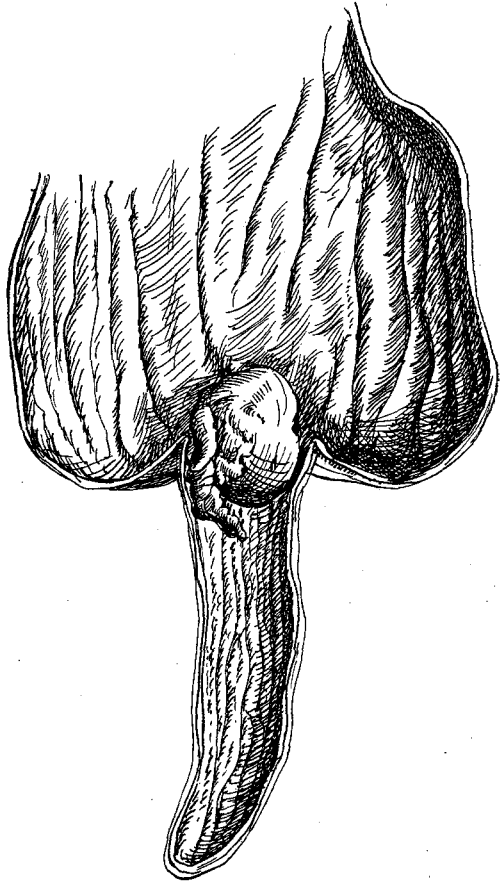


Abb. 3. Sog. Carcinoid (Progonoblastom) der Appendix an dem Ursprung aus dem Coecum (Schematisiert).

einer bestimmten Körperstelle auftreten kann. Gemeinsam sind bei den Geschwülsten die organoide Herkunft und die daraus folgenden Wachstumseigentümlichkeiten. Dabei hat jede der aufbauenden Komponenten die Möglichkeit, in malignes Wachstum zu geraten, am meisten allerdings der epitheliale Anteil. Die Verschiedenheit beider Geschwülste liegt darin, daß das Choristoblastom im Fötalleben durch Abschnürung eines Organgewebes und durch

mangelnde Rückbildung des Restes bedingt wird, das Progonoblastom dagegen ist autochthon, durch den erwähnten phylogenetischen Rückschlag hervorgerufen. Ein Beispiel mag dies veranschaulichen: Vom Ductus omphalomesentericus können am Nabel Reste zurückbleiben, welche im späteren Leben in geschwulstmäßiges Wachstum geraten können. Von diesen Geschwülsten, die seinerzeit von Mintz als Nabeladenome bezeichnet wurden, habe ich den Nachweis erbringen können, daß es sich um Choristoblastome handelt. Denn in ihnen sind alle drei Schichten der Darmwand vertreten. Es ist Muskulatur, Drüsengewebe, ferner jenes lymphoide, interglanduläre Zellgewebe vorhanden, das noch von Ribbert als cytogenes Bindegewebe bezeichnet wurde, und daß ich als interglanduläres Gewebe erkannt habe. Auch aus diesen Choristoblastomen des Nabels kann gelegentlich ein maligner Tumor hervorgehen. Der Herkunft nach handelt es sich aber stets um ein aus dem normalen Fötalleben persistentes Gewebstück, ganz im Gegensatz zu den Pankreasresten im Gebiet des Magendarmkanals. Sie müssen als sporadisch atavistischer Rückschlag im Körperbau vereinzelter Individuen aufgefaßt werden. Eben bei den Pankreasresten ist in weit-aus vollkommener Form als bei anderen atavistischen Resten der scheinbare Übergang von einfachen Rekapitulationen der Organstruktur an falscher Stelle bis zu weitgehenden Abweichungen vom eigentlichen, normalen Pankreasgewebe zu verfolgen. Ich halte die Annahme für begründet, daß mit der Größe der Abweichung eines derartigen Organrestes vom Ausgangsorgan auch die Tendenz zur Geschwulstbildung zunimmt. Mit Steigerung der Atypie ist offenbar auch die neoplastische Wucherungstendenz vermehrt.

Aus einem ganz anderen Organ- und Geschwulstgebiet wird der eben geäußerte Satz noch bestätigt. In einer Bearbeitung der konjunktivalen Naevi hat Jendralski auf meine Veranlassung die Frage aufgeworfen, ob auch hier ein Atavismus das Zellenmaterial für das Neoplasma gibt. Zunächst muß die Pigmentierung der Conjunctiva bei Primaten herangezogen werden. Dann führt Jendralski folgendes aus: Bei dunkeln, pigmentierten Völkern, z. B. Malayen, kommen conjunctivale Naevi außerordentlich häufig vor. Bei der weißen Rasse sind die Naevi verhältnismäßig selten, dabei bleibt es aber besonders auffallend, daß aus den zahlreichen Naevi der Conjunctiva bei pigmentierten Völkern offenbar nur in äußerster Seltenheit melanotische Tumoren hervorgehen, während bei den hellen Rassen weit eher die Möglichkeit der Entwicklung eines Melanoms aus einem conjunctivalen Naevus gegeben ist. Es handelt sich um die Tatsache, daß offenbar der Rückschlag zu einem Vorfahren mit generellen pigmentierten Conjunctivalstellen bei den farbigen Rassen ein viel weniger weiter ist als bei den hellen Menschenrassen. Mit anderen Worten, es scheint

in bezug auf die Beziehung zwischen atavistischem organoide[m] Gewebsrückschlag und Geschwulstbildung eine Gesetzmäßigkeit zu bestehen, die dahin geht, daß die Tendenz zur blastomatösen Umbildung steigt mit der Distanz, die in phylogenetischer Hinsicht zwischen dem Träger der atavistischen Mißbildung und dem Vorfahren vorhanden ist, der noch generell über die betreffende Organanlage am Ort der Geschwulstentwicklung beim Nachkommen verfügt.

Unter Bezugnahme auf Jendralskis Ausführungen darf gesagt werden, daß auch die Naevi der Conjunctiva als Progonoblastome aufzufassen sind. Es lag außerordentlich nahe, zunächst für eine spezielle Klasse pigmentierter Naevi, nämlich die des Gaumens einen gleichen Schluß zu versuchen. An dieser Stelle sei einer mir auf mündlichem Wege übermittelten Äußerung des Anthropologen Klaatsch gedacht. Dieser sagte vor Jahren, als ihm zufällig ein Kranker mit einem Melanom des Gaumens demonstriert wurde, daß bei manchen Affenarten eine generelle Pigmentation des Gaumens vorhanden sei. (Ich verdanke diese Mitteilung Herrn Kollegen Melchior.) Zweifellos hat Klaatsch dabei die Möglichkeit eines sporadischen Atavismus mit konsekutiver blastomatöser Entwicklung vorgeschwebt. Eine Pigmentierung der Schnauze, der Lippen, des Gaumens ist eine bekannte, durch zahlreichste Tierspezies verbreitete Eigenschaft. Es sei nur an manche Hunderassen (King Charles) erinnert, aber auch bei den Meerkatzen sind derartige Pigmentationen vorhanden.

Pigmentnaevi im Munde des Menschen, insbesondere am Gaumen sind des öfteren beschrieben. Eine andere Entstehung dieser Naevi als durch Atavismus erscheint kaum denkbar. In der Literatur konnte ich u. a. in einer Arbeit von Eisenmenger ein Sarkom vom melanotischen Typus am harten Gaumen auffinden, der gleiche Autor erwähnt eigene Beobachtungen über Pigmentnaevi am Gaumen, über ein melanotisches Sarkom an derselben Stelle berichtet übrigens R. Volkmann, der auch Fälle von Billroth, Treves und Gussenbauer zitiert, auch M. Martens und Ebermann bringen kasuistisches Material in dieser Frage.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß an Körperstellen, welche in einer großen Zahl von Tierspezies pigmentiert sind, von denen man zu der Auffassung berechtigt ist, daß sie in der Vorfahrenreihe des Menschen einmal generell pigmentiert gewesen sind, die Potenz zum gelegentlichen Auftreten von Pigmentnaevi und von Melanomen vorhanden ist. Ribbert berichtet in seinen Ausführungen über Deszendenz und Pathologie über einen verwandten Gedankengang. Zwar hat v. Hansemann in einem ausführlichen kritischen Referat widersprochen, er hat sich aber mehr gegen die Art von Ribberts Argumentationen gewandt, als daß es ihm gelungen wäre, den Grundgedanken zu entkräften.

Auffallenderweise sind Ribberts Ausführungen (1906) sehr wenig beachtet worden, obwohl sie anregend genug sind, um Widerspruch oder Zustimmung herauszufordern. Es sei deshalb erlaubt, die wichtigsten Gedankengänge Ribberts hier wiederzugeben: „ . . . Durchaus nicht alle zu Geschwülsten führenden Entwicklungsstörungen lassen sich unter Gesichtspunkten betrachten, die nur der individuellen Embryogenese angehören, es wird vielmehr daran zu denken sein, inwieweit auch die Phylogenese heranzuziehen ist . . . Ich wollte darauf hinweisen, daß die Phylogenese in noch weiterem Umfang für die Geschwulstlehre herangezogen werden kann, und zwar auch da, wo sie in der normalen Embryogenese keine Spuren hinterlassen hat. Mit anderen Worten meine ich, daß die Vorgänge bei der Bildung mancher Tumoren auf Verhältnisse zurückgehen, die wir bei den Vorfahren des Menschen voraussetzen dürfen, die mittlerweile verloren gingen, die aber aus unbekannter Ursache sich in rudimentärer und modifizierter Form bei der Entstehung der Neubildungen wieder geltend machen . . . Es handelt sich um einen zweifellos berechtigten und jedenfalls mit einem richtigen Kern versehenen Versuch, einige sonst völlig unverständliche Tatsachen der Deutung näher zu führen.“

Diese Gedankengänge Ribberts waren mir noch unbekannt, als ich auf anderem Weg zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangte. Ich glaube es in Anspruch nehmen zu dürfen, zuerst in systematischer Arbeitsmethode diesen Fragen nachgegangen zu sein. Mit der Lehre von den Progonoblastomen werden nicht nur Fragen der Histogenese von den untersuchten Atavismen und Neubildungen in Angriff genommen, es sind damit auch manche Gebiete der Vererbungswissenschaft berührt. So namentlich V. Haeckers entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse und auch die Pluripotenzlehre.

Mit den bisherigen Beispielen dürfte auch die Lehre von den aus sporadisch atavistisch aufgetretenen Organresten entstandenen Neubildungen noch nicht abgeschlossen sein, eine bereits in Arbeit befindliche Untersuchung (gemeinsam mit H. W. Siemens) soll die pigmentierten Naevi und die Haarnaevi als zur Gruppe der Progonoblastome gehörig kennzeichnen. Vielleicht wird noch manche organoide und aus mehreren Gewebsarten zusammengesetzte Geschwulstbildung als zugehörigerkannt. Solange nicht in den Progonoblastomen eine Gewebskomponente maligne Wachstumseigenschaften entwickelt, bleibt allen diesen Geschwülsten bei der durch die Organabstammung von vornherein gegebenen Verschiedenheit doch etwas Gemeinsames. In der Bezeichnung „Naevi der Darmwand“, die Aschoff vergleichsweise für die Carcinomide der Appendix gewählt hat, liegt bereits ein wohl unbewußter Ausdruck dieser Erkenntnis.

Der Zweck dieser Darstellung war es, den Sammelbegriff der „Keimversprengung“ wenigstens in Hinsicht auf einen speziellen Vorgang,

nämlich den Atavismus, zu analysieren und damit eine der Grundbedingungen der Gewebsmißbildung und damit auch der Geschwulstentwicklung zu erforschen.

Literaturverzeichnis.

Allgemeines: Broman, Das sogenannte biogenetische Grundgesetz und die moderne Erblchkeitslehre. 1920. — Broman, Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. 1911. — Haecker, Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse. 1919. — Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1910. — Oppel, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. 1900. — Ribbert, Beiträge zur Entstehung der Geschwülste. Erg. I. 1906. — Wolff, J., Die Lehre von der Krebskrankheit. II. Teil. 1911.

Eigene sowie unter meiner Leitung entstandene Arbeiten: Mathias, Ein Beitrag zu der im Zusammenhang mit Phylogenie und fötaler Persistenz auftretenden Geschwulstentwicklung. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat. **30**, 470. — Mathias, Zur Kasuistik seltener Geschwulstbildungen. Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 398. — Mathias, Die Abgrenzung einer neuen Gruppe von Geschwülsten. Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 444. — Hudalla, J., Versprengter Parotiskeim in der Oberlippe als Grundlage einer Tumorbildung. Inaug.-Diss. Breslau 1920. (Ebendort Literatur.) — Beutler, A., Über blastomatöses Wuchern von Pankreaskeimen in der Magenwand. Virchows Arch. **232**, 341. — Schober, W., Zur Auffassung der sogenannten Carcinoide der Appendix als Progonoblastome. Virchows Arch. **232**. — Jendralski, Der Naevus conjunctivae ein Progonoblastom. Virchows Arch. **233**, 226. — Brandt, Zur pathologischen Anatomie der sogenannten Dysphagia lusoria. Inaug.-Diss. Breslau 1921. — Mathias und Siemens, Zur Auffassung der Naevi als Atavismen im Sinn der Progonoblastome. (Noch nicht abgeschlossen.)

In den zitierten Arbeiten finden sich spezielle eingehende Literaturnachweise.
