

(Aus dem Pathologisch-anatomischen und bakteriologischen Institut des Spitals
der Stadt Wien in Lainz [Vorstand: Prof. Dr. *Rudolf Maresch*.])

Über die Carcinoide des Wurmfortsatzes und des Dünndarmes.

Von

Dr. Tomoo Hasegawa aus Niigata (Japan).

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Februar 1923.)

Im folgenden berichte ich über die Resultate der Untersuchung einer größeren Zahl von Darmcarcinoiden, einer Geschwulstart, die bekanntlich in den letzten zwei Jahrzehnten von zahlreichen Autoren zum Gegenstande gründlicher Studien gemacht worden ist. Daher kommt es, daß wir in vielen Punkten über die Eigenheiten dieser Neubildungen unterrichtet sind, die hier im besonderen aufzuzählen, ich um so mehr verzichten kann, als neben anderen zusammenfassenden Berichten zuletzt *W. V. Simon* (Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. 1916) ein umfängliches Referat darüber erstattet hat. Ich werde daher auf bekannte Befunde in der Folge nur kurz verweisen und jene Punkte besonders betonen, die in dem erwähnten Referat als noch ungeklärt bezeichnet worden sind. Gipfeln doch die Ausführungen *Simons* in dem Satz: „Wir müssen also das offene Zugeständnis abgeben, daß wir bisher noch nicht sicher wissen, um was es sich bei den Appendix- und Dünndarmcarcinoiden in Wirklichkeit handelt.“

Ich habe mir daher auch bei der Verarbeitung meines Materials die Aufgabe gestellt, besonders jene Umstände zu beachten, die Einiges zur Klärung der Frage nach der Natur dieser interessanten Tumoren beitragen könnte, namentlich der Frage, ob dieselben als wahre Carcinome aufgefaßt werden sollen und welcher Abstammung sie seien.

Das Material, das mir zur Verfügung gestellt worden ist, wurde in den letzten neun Jahren in der Prosektur des Spitals der Stadt Wien gesammelt und umfaßt im ganzen 17 einschlägige Fälle. Ich möchte dieselben der Übersichtlichkeit wegen in folgender Weise in einzelne Gruppen teilen:

Die erste Gruppe umfaßt 10 Fälle von typischen Carcinoideen des Wurmfortsatzes,

die zweite 4 Fälle von Dünndarmcarcinoiden,

die dritte einen weiteren Fall von typisch struktuiertem Carcinoid

des Wurmfortsatzes mit einer kleinen Metastase in einer regionären Lymphdrüse,

die vierte 2 Fälle von Appendixcarcinoiden atypischer Art mit ausgedehnten Metastasierungen.

Der letzte Abschnitt der vorliegenden Mitteilung befaßt sich mit der Besprechung der zuerst von *P. Masson* gemachten Beobachtungen und meiner einschlägigen Befunde an den feineren Strukturen der Tumorzellen, die geeignet sind, über die Natur der Geschwulstkeime, die diesen Bildungen zugrunde liegen, Aufklärung zu verschaffen.

Über die erste Gruppe meiner Fälle möchte ich nur kurz berichten und darauf verzichten, jeden einzelnen Fall eingehend zu beschreiben, da es sich um durchaus typische Fälle von Appendixcarcinoiden handelt, die von den zahlreichen, bisher beschriebenen sich nicht wesentlich unterscheiden.

Von den 10 Tumoren waren 2 auf operativem Wege gewonnen worden, 8 sind bei Obduktionen als zufällige Befunde zur Beobachtung gelangt.

Sie betrafen 4 Individuen weiblichen, 6 männlichen Geschlechtes im Alter von 23—60 Jahren. Davon gehörten dem 3. und 4. Lebensdezennium je 3, dem 5. und 6. je 2 Carcinomträger an. Es resultierte demnach ein Durchschnittsalter von 39,1 Jahren, eine Zahl, die ebenso wie die von anderen Autoren errechneten Zahlen insofern keinen Schluß auf das eigentliche, von dieser Geschwulstart bevorzugte Lebensalter gestattet, als diese Zahlen nur anzeigen, in welchem Lebensalter die Tumoren bei Operationen oder Obduktionen aufgefunden worden sind. Die anatomischen und histologischen Befunde scheinen ja dafür zu sprechen, daß ein äußerst langsames Wachstum erfolgt, die Geschwülste im allgemeinen lange symptomlos getragen werden können und aller Wahrscheinlichkeit nach in der größten Mehrzahl schon in früher Jugend sich entwickeln.

In keinem der Fälle waren sonst anderweitige maligne Geschwülste nachweisbar.

Zweimal hatte der Tumor in der Mitte des Organs seinen Sitz, in den übrigen Fällen nahm er die Spitze des Wurmfortsatzes ein, dieselbe in typischer Weise zylindrisch oder kolbig verdickend.

In einem der operierten Fälle bestand jenseits der das Wurmfortsatzlumen stenosierenden Geschwulst eine gangränescierende Appendicitis. In einem der obduzierten Fälle (28jähriger Mann) war der Wurmfortsatz über der den Tumor enthaltenden Spitze noch eine Strecke weit obliteriert und wies in einem axialen Strange ein größeres Konvolut von Nervenfasern auf. Es lag da eine neuromartige Bildung vor, wie solche *P. Masson* und, unabhängig von ihm, *Maresch* in mehreren Fällen

von obliterierten Wurmfortsätzen beschrieben haben. Diese in ihrem Gefüge an „Amputationsneurome“ erinnernden Wucherungen der sympathischen Nervenbündel des Plexus mucosus hat *Masson* mit den *Schmidt-Ciaccioschen* Zellen, den sogenannten enterochromen Zellen, in Beziehung gebracht, und ich werde auf diesen Umstand später noch zurückkommen.

Auf dem Durchschnitte zeigten die Tumoren, von denen keiner die Größe einer kleinen Haselnuß überschritt, eine grauweißliche oder mehr oder weniger gelbliche Farbe, wobei sich auch die verschiedensten Übergänge zwischen diesen beiden Grundtönen nachweisen ließen.

Histologisch boten die Geschwülste den Bau eines *Carcinoma alveolare simplex* dar. In der bekannten typischen Weise sah man rundliche und strangförmige solide Zellnester, die aber auch ab und zu — in den verschiedenen Fällen verschieden reichlich — kleine, alveolenartige Lumina umgrenzten, in denen mitunter eine homogene Inhaltsmasse enthalten war. Doch war hierbei zumeist deutlich festzustellen — was bereits von anderen Autoren vermerkt wurde —, daß die *Kerne der Zellen eher lumenwärts und nicht ausgesprochen basal saßen*, wodurch der zunächst naheliegende Vergleich mit einer Drüsusbildung aus typischen Darmepithelzellen analogen Elementen nicht zulässig erscheint. Auch sonst konnte man häufig feststellen, daß am Rande der rundlichen Zellhaufen die Kerne in den äußersten Zelllagen eine niedrigzyндrische Form aufwiesen und den kernfreien (basalen) Pol dem umgebenden Stroma zukehrten (Abb. 1). Die Zellen im Inneren der Zellhaufen waren verschieden deutlich polygonal begrenzt und enthielten rundliche, mäßig chromatinreiche Kerne.

Mitosen konnten in keinem Falle nachgewiesen werden.

Das Zellplasma nahm bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung in einigen Fällen den Eosinton kräftig an, und dort, wo dies nicht der Fall war, ließ sich bei stärkerer Vergrößerung eine vakuoläre, schaumige Struktur des Zelleibs erkennen. Gefrierschnitte, die von einigen der Geschwülste angefertigt werden konnten, zeigten, daß Einlagerungen von Fettropfen diese Struktureigenheit der Zellen bedingten. Es konnten im ganzen 8 Fälle meines Materials an Gefrierschnitten geprüft werden, von denen zwei nur spärliches Lipoid enthielten, während sechsmal reichliche Lipoideinlagerungen festgestellt werden konnten. Im Polarisationsmikroskop zeigten die Tropfen deutliche Doppeltbrechung. Somit war mehr als die Hälfte der untersuchten Tumoren durch einen Lipidgehalt ausgezeichnet, ein Befund, der auch nach der Meinung anderer Autoren nahezu als charakteristisch für diese Geschwulstart zu bezeichnen ist (*Oberndorfer, H. Albrecht, Maresch*).

Es ist das in der Literatur öfter besprochene differente Verhalten dieser Geschwülste hinsichtlich der Größe der Tumorzellen zum Teile

wenigstens auf diesen Umstand zurückzuführen. Die Zellen werden in den verschiedenen Fällen als klein, mittelgroß und auch als groß bezeichnet. Diese wenig genaue Charakterisierung auf mein Material angewendet, würde acht großzellige von zwei klein- oder mittelgroßzelligen unterscheiden lassen. Zwei großzellige, die in Alkohol konserviert worden waren, wurden an Gefrierschnitten nicht geprüft; die anderen sechs enthielten aber reichlich Lipoid, während die zwei mittelgroßzelligen wenig Lipoid enthielten. Darnach könnten auch in anderen Fällen die erwähnten Größenunterschiede darin begründet sein, daß die größeren Zellen lipoidhaltigen Tumoren angehören, lipoidarme Geschwülste

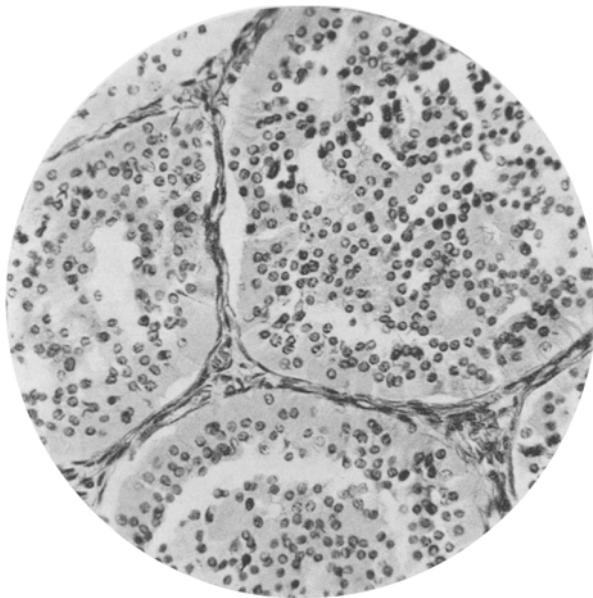


Abb. 1. Schnittbild eines Appendixcarcinoids. Zylindrische Randzellen mit basalen kernfreien Zellpolen.

kleinere Zellen aufweisen. — Damit erscheint aber durchaus nicht ausgeschlossen, daß gelegentlich auch andere Umstände Größenunterschiede bedingen können.

Betenon möchte ich an dieser Stelle noch den Umstand, daß man am Rande verfetteter Zellkomplexe fast regelmäßig eine besondere *Lagerung der Lipoidtropfen* feststellen kann. Dieselben finden sich nicht im basalen, dem Stroma zugekehrten Zellpol, sondern nehmen die jenseits des Kernes gelegene, den übrigen Elementen des Zellkomplexes zugekehrte Hälfte des Zelleibes ein. Dieses Verhalten, das oft sehr deutlich ausgesprochen ist, deutet auf eine Verschiedenheit der beiden Zellpole hin, die — wovon später noch gesprochen werden soll — auch in anderer Weise (der basalen Granulierung) zum Ausdruck kommt.

Hinsichtlich der Anordnung der Tumorzellen wäre noch zu erwähnen, daß auch unter dem mir zur Verfügung stehenden Material sich Geschwülste fanden, in denen größere Zellkomplexe vorherrschten, in welche Stroma ausläufer sich eine Strecke weit verfolgen ließen. In dieser Weise wurden die Zellhaufen bzw. Carcinomnester unvollständig unterteilt und dieses für manche Fälle recht charakteristische Verhalten bedingt eine entfernte Ähnlichkeit solcher Zellkomplexe mit den *Langerhansschen Inseln des Pankreas*. Doch rechtfertigt dieser Umstand m. E. nicht die Analogisierung dieser Tumoranteile mit der endokrinen Komponente der Bauchspeicheldrüse, was insbesondere *Saltykow* vertreten hat, zumal die Beschaffenheit der Zellen sowohl als auch die im Vergleich zu den *Langerhansschen Inseln* nur angedeutete Beziehung der Zellen zu den Blutgefäßen eine solche Annahme nicht zu stützen vermag. Es fehlt durchaus die einer Drüse ohne Ausführungsgang zukommende innige Durchflechtung mit Capillargefäßen, wie sie den *Langerhansschen Inseln* in so ausgesprochener Weise eigen ist.

Der mitunter betonte Hinweis auf den *organoiden Aufbau* dieser Geschwulstart hat auch insofern einige Berechtigung, als die bei primären Carcinomen sonst regelmäßig nachweisbare reaktive Infiltrationszone fehlt. Auch in keinem meiner Fälle war eine solche nachweisbar.

In einigen Fällen fanden sich in den Septen *glatte Muskelzellen* in verschiedener Reichhaltigkeit eingestreut. Wir können diese kontraktile Elemente in keine wesentliche Beziehung zu den Geschwülsten als solche bringen, wie dies in letzter Zeit namentlich *Engel* tat, sondern leiten nach unseren Befunden sie von den muskelführenden Wandsschichten des Wurmfortsatzes ab. Meist mußten wir die Muskelzellen als Teile bzw. Reste der durch die Geschwulst zerteilten *Muscularis mucosae* ansehen, in anderen Fällen gehörten sie ihrer Lage nach der zerschichteten äußeren Muskelhaut an. Für die Annahme einer stattgehabten Wucherung dieser Elemente konnten wir in keinem Falle sichere Anhaltspunkte gewinnen, womit die Möglichkeit ihrer Proliferation nicht in Abrede gestellt werden soll.

Kleinzellige reaktive Infiltrate fehlten, wie bereits erwähnt, vollständig, worauf unter anderem auch *Aschoff* und *Tönnissen* hingewiesen haben. Stellenweise beobachtete Anhäufungen von Lymphocyten ließen sich zwanglos von dem lymphadenoiden Apparat der Schleimhaut ableiten, als deren Reste sie aufzufassen sind.

Vergrößerungen von Endothelzellen der kleinen Lymph- und Blutgefäße oder gar Wucherungen derselben waren nicht nachweisbar, was hier mit Rücksicht auf den Versuch, die Geschwülste als Produkte einer Lymphangitis hyperplastica oder als Endotheliome zu deuten (*Millner, Neugebauer*), hervorgehoben werden möge, wenn auch bereits eine Reihe anderer Autoren eine solche Deutung abgelehnt haben.

Was das *bindegewebige Stützgerüst* im allgemeinen betrifft, so gewann man an Stellen, an denen das Geschwulstgewebe in kompakter Masse vorlag und ein von kollagenem Bindegewebe gebildetes räumliches Netzwerk erfüllte, den Eindruck, daß die Gesamtheit der zahlreichen Septen nicht allein von dem an dieser Stelle präexistenten Organbindegewebe beigestellt sein könne, sondern daß sich das Bindegewebe vermehrt haben müsse und sich an dem Wachstum der Tumoren beteiligt hat.

Ebenso ist der Gehalt der Septen an *elastischen Fasern* stellenweise ein so reichlicher, daß man auch von diesen Elementen eine mit der Entwicklung und dem Wachstum des Stützgerüstes im Zusammenhang stehende Vermehrung derselben annehmen muß.

Über die *Beziehung der Tumorzellen zu dem Schleimhautepithel* waren nur 3 meiner Fälle geeignet, einige Auskunft zu geben. Die *Lieberkühnschen Krypten* lagen hier in unmittelbarer Nachbarschaft des Tumorgewebes und waren vielfach von Tumorzellnestern umgeben. Letztere hoben sich aber immer scharf vom normalen Epithel ab, und an Stellen, an denen Zellzapfen des Tumors unmittelbar an das Oberflächenepithel stießen, war an der Berührungsstelle der Übergang einer Zellart in die andere kein allmählicher, sondern ein unvermittelter. Es kann daher diesem Befund *allein* in genetischer Hinsicht keinerlei Bedeutung beigemessen werden, da es sich hier auch nur um sekundäre Anlagerungen des Tumors an den noch vorhandenen Epithelrest handeln könnte. In den übrigen Fällen konnten in den durchmusterten Schnitten Schleimhautreste nicht aufgefunden werden.

Die *periphere Umgrenzung* der Geschwülste war mikroskopisch eine unscharfe. In den meisten Fällen erfolgte unter allmählichem Kleinerwerden der Zellnester ein Vordringen der Tumorstränge in die Nachbarschaft und in dieser Weise erwiesen sich in allen Fällen die äußeren Muskellagen verschieden reichlich vom Geschwulstgewebe durchwachsen und in allen fand es sich auch in der Serosa. Zweimal erstreckten sich Geschwulstzellnester auch eine kurze Strecke weit gegen das Fettgewebe des Mesenteriolums hin.

In der *Muscularis* lagen die Tumorzellen in Gewebsspalten, die meist keine Auskleidung erkennen ließen und nicht mit Sicherheit als Lymphgefäß angesprochen werden konnten. Oft fand sich zwar eine feinste Bindegewebsslage zwischen Muskel- und Tumorzellen eingeschaltet, und zwar in Form dünner retikulärer Fäden, es lagen aber auch Tumorzellen mitunter direkt den Muskelzellen auf. In der *Serosa*, in deren zartem Gewebe die Zellkomplexe sich meist zu größeren, zusammenhängenden Bezirken anordneten, zeigen die Geschwulstzellen nicht selten Beziehungen zu perivaskulären Lymphräumen.

Der Umstand, daß die in den inneren Organschichten (Mucosa und Submucosa) sich entwickelnden Tumoren fast immer auch die äußeren Muskellagen durchwachsen und dann auch in der Serosa sich ausbreiten, ja selbst gegen das Mesenteriolum vordringen können, wird von den meisten Autoren betont und ließ sich auch an meinem Material bestätigen. Darnach möchten wir uns auch der Ansicht jener Autoren anschließen, die das Wachstum dieser Tumorart als ein zweifellos *infiltratives* bezeichnen.

Im Anschluß an die Carcinoide der Appendix sollen nun die von mir untersuchten *vier Fälle von kleinen Dünndarmcarcinomen* gleichfalls nur zusammenfassend besprochen werden.

Sie stellten durchwegs Nebenbefunde dar, die bei Obduktionen älterer Individuen jenseits des 50. Lebensjahres erhoben worden sind; auch in den meisten bisher von anderen Autoren beschriebenen Fällen hatten die Carcinoidträger ein hohes Alter erreicht. Doch zeigen auch die zuletzt von *Hagemann* beschriebenen kleinen Dünndarmcarcinome, daß dieser Umstand nicht regelmäßig zutrifft, da die vier weiblichen Carcinosträger 20, 30, 35 und 38 Jahre alt waren.

In meinem ersten Falte fand sich eine grauweißliche, flache, derbe, 5 : 10 mm im Durchmesser haltende Verdickung der Schleimhaut des Ileums etwa 20 cm über der Valvula Bauhini, im zweiten ein 5 : 12 mm großer, auf dem Durchschnitte gelblichweißer Knoten in der Mucosa der untersten Ileumschlinge, im dritten hatte ein erbsengroßer, derber Schleimhautknoten von weißlich gelber Farbe seinen Sitz in der Hinterwand des absteigenden Duodenumschenkels, und im vierten wies das Ileum eines an Tuberkulose verstorbenen Mannes neben tuberkulösen Geschwüren drei linsengroße, bis 2 mm prominierende Knötchen auf. In den beiden ersten Fällen und im vierten befanden sich die kleinen Geschwürtchen — wie auch sonst häufig, aber durchaus nicht regelmäßig (*Burckhardt*) — gegenüber dem Mesenterialansatz.

Sämtliche Knoten zeigten mikroskopisch im wesentlichen das gleiche bekannte, einförmige strukturelle Verhalten: Miteinander zusammenhängende Zellnester und Zellstränge, die meist solid waren, nebenbei aber auch drüsenaartige Lumina umschlossen. Letztere fehlten in keinem meiner Fälle und waren im ersten Falte besonders reichlich. An den Begrenzungszellen dieser Lichtungen, die eine homogene Inhaltsmasse enthielten, trat ebenso wie in den Randzellen der soliden Zapfen die Zylinderform dieser Elemente deutlich zutage, wobei gewöhnlich der untere Zellpol breiter als der obere war. Ihre ründlichen Kerne lagen — was auch *Hagemann* stets beobachten konnte — mehr oder weniger vom unteren Zellpol entfernt, mindestens in der Mitte des Zellkörpers. Hieraus resultierten an der Peripherie der Zapfen kernfreie Protoplasma-

ränder, die in jedem meiner Fälle in wechselnder Deutlichkeit sichtbar waren. Im Inneren der Zapfen lagen die Zellen meist nicht sehr deutlich abgrenzbar dicht nebeneinander und ließen neben dem hier verhältnismäßig großen, runden Kern schmale Zellplasmasäume erkennen.

In Gefrierschnitten konnte in allen Fällen das Vorhandensein von doppeltbrechenden lipoiden Tröpfchen nachgewiesen werden, allerdings nur in wenigen Zellzapfen und in sehr geringer Menge. Auch Fetttröpfchen, denen die Doppelbrechung nicht zukam, waren auffindbar und im ersten Falle waren Gruppen solcher Tröpfchen neben den hyalinen Massen im Lumen der drüsenartigen Formationen zu erkennen.

In allen Fällen waren die *Lieberkühnschen* Krypten zumindest in ihren unteren Abschnitten wohl erhalten, und an mehreren Stellen ließ sich eine Verbindung der Geschwulstzellnester mit den Krypten der Darmschleimhaut einwandfrei feststellen.

Solche Befunde hat schon 1888 *Lubarsch*, später insbesondere *Burckhardt* und jüngst auch *Hagemann* erhoben. Der Übergang des Drüsenepithels in das Epithel der Zellzapfen ist — wie auch aus den Abbildungen *Burckhardts* klar hervorgeht — kein allmählicher, der Zelltypus der Drüsen ändert sich unvermittelt. Derselbe Befund konnte von mir, wie bereits erwähnt, auch bei Appendixcarcinoiden erhoben werden, und ich werde auf die Bedeutung desselben später noch zurückkommen.

Das die Geschwulstzellnester voneinander trennende Netzwerk bestand vorwiegend aus kollagenem Bindegewebe, bildete in einem Falle recht breite Septen, zeigte aber nicht jene hyaline Umwandlung, auf die schon *Lubarsch* in seinem Falle hat hinweisen können.

In 3 Fällen reichte der Tumor von den *Lieberkühnschen* Krypten bis zur äußeren Muscularis, und nur in einem (dem zweiten) hatte die Geschwulst die Muskellagen durchwachsen und breitete sich außerhalb derselben in der Serosa zu einem Gewebslager aus, das dem submukösen Anteil quantitativ fast gleichkam.

Eine reaktive kleinzellige Infiltration war an keiner Stelle nachweisbar. Kernteilungsbilder fehlten.

Diese Feststellung der wesentlichsten Befunde genügt, um die allgemein anerkannte Übereinstimmung der Carcinoide des Dünndarms mit denen des Wurmfortsatzes neuerlich zu betonen.

Ein — allerdings nicht tiefgreifender — Unterschied liegt in der bekannten Verschiedenheit des durchschnittlichen Alters der Träger der Dünndarm- und Appendixtumoren, ein zweiter darin, daß infolge der anatomischen Eigenart des Wurmfortsatzes dieses Organ als solches durch die kleinen Geschwülste frühzeitig eine Schädigung erfahren kann (Stenose und vollständige Verlegung des Lumens), was bei den Dünndarmcarcinoiden nicht der Fall ist. Und wenn auch das multiple Auftreten bei letzteren öfter zu verzeichnen ist, so stellt es diese Bil-

dungen nur in einen Gegensatz zu den echten Carcinomen und nicht so sehr zu den Carcinoiden des Wurmfortsatzes, die, wenn auch selten, trotz der Kleinheit dieses rudimentären Organes auch an zwei getrennten Stellen beobachtet worden sind.

Sonst kommt den kleinen Carcinomen an beiden Örtlichkeiten in den wesentlichen Merkmalen derselbe Typus zu; sie sind wohl hinsichtlich des Baues der soliden Zellnester, des Vorkommens drüsähnlicher Bildungen, des Fehlens von Kernteilungsfiguren, die auf ein rasches Wachstum deuten würden, als gleichartig zu bezeichnen, wie auch hinsichtlich ihres Verhaltens zur Nachbarschaft. Einerseits fehlen die reaktiven Infiltrate, andererseits zeichnet die Geschwülste ein infiltratives Wachstum aus.

Gerade der Umstand, daß diese Tumorart bei ihrem langsamem Heranwachsen die Umgebung nicht einfach verdrängt, sondern sie durchsetzt und sogar, wie *Hagemann* zeigen konnte, diskontinuierlich wachsen kann, war mitbestimmend, diese Geschwülste den echten Carcinomen an die Seite zu stellen. Diese Auffassung erscheint um so berechtigter, als *Versé* in 2 Fällen von typischen kleinen Dünndarmtumoren inselförmige Ansammlungen von Tumorzellen in Venen und in einem Falle ähnliche Zellnester in Blut- und Lymphräumen einer mesenterialen Lymphdrüse (bei kleinkirschgroßem Primärtumor) hat nachweisen können. Auch *Burckhardt* fand einmal ein kleines Häufchen Tumorzellen frei zwischen den Blutkörperchen einer Mesenterialvene und zugleich mehrere Stränge im Gekröse ohne Zusammenhang mit dem Tumor selbst.

Dagegen wurde bei Carcinoiden des Wurmfortsatzes ein weiteres Vordringen in die Nachbarschaft, ein Setzen von Metastasen in regionäre Lymphdrüsen nach *Burckhardt* — und auch *Simon* kommt in seinem Referat zu dem gleichen Schluß — bisher nicht beobachtet. Fälle, die als mit einer derartigen Propagation verbunden in der Literatur gelegentlich erwähnt werden, müssen teils schon nach ihrem anatomischen Verhalten von den *typischen* Carcinoiden abgetrennt werden, teils zeigen sie histologisch in ihrem cellulären Aufbau Eigenheiten, die eine Sonderstellung rechtfertigen.

Aus diesem Grunde möchte ich einen meiner Fälle besonders hervorheben und gesondert ausführlicher beschreiben, da sich in ihm typisches Carcinoidgewebe in den Randsinus einer Lymphdrüse des Mesenteriums vorfand.

Der Fall ist kurz folgender: Bei einer von Prof. *Maresch* vorgenommenen Obduktion einer 34jährigen, an Lungentuberkulose verstorbenen Frau erwies sich der Wurmfortsatz — wie die nebenstehende Abbildung (Abb. 2) zeigt — in der unteren Hälfte halbkreisförmig abgebogen, leicht verdickt und hier durch eine auffallend weiße

Färbung sowie erhöhte Konsistenz ausgezeichnet. An der glatten Oberfläche hoben sich feinste Blutgefäße scharf von der weißlichen Unterlage ab. Auch war in diesem Bereich das Organulmen aufgehoben, die Struktur auf dem Durchschnitte durch ein teils weißliches, teils gelbliches Tumorgewebe fast vollständig verwischt. Nur stellenweise ließ sich noch eine der Muscularisentsprechende zirkuläre Streifung erkennen. Dieses anatomische Verhalten entsprach dem Befund eines vorgeschrittenen, d. h. nicht allein auf die inneren Organschichten beschränkten „kleinen“ Appendixcarcinoms. Die Dicke des von der Geschwulst betroffenen Wurmfortsatzendes überschritt 5 mm an keiner Stelle.

Auffallend war nun, daß in dem sonst völlig zarten und nicht weiter veränderten Mesenteriolum, und zwar in der Mitte des freien Randes, sich ein weißliches, deutlich vorspringendes Knötchen fand, welches — ungefähr hanfkorngroß — insbesonders durch seine helle Farbe auffiel, und in der beigefügten Zeichnung am Rande des über das Ileum hinweggelegten Mesenteriolums zu erkennen ist. Makroskopisch hatte es den Anschein, als ob das weiße Knötchen an dem dem Wurmfortsatz zugekehrten Pole einer kleinen mesenterialen Lymphdrüse sitzen würde.

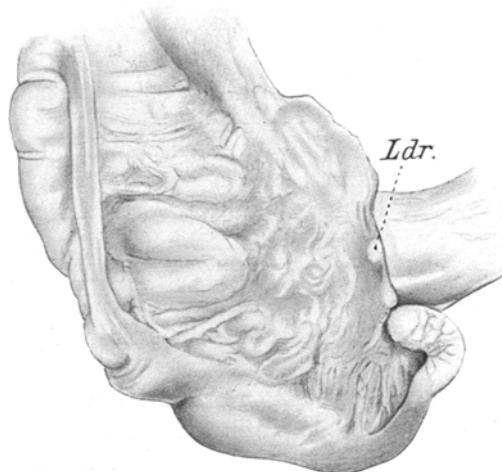


Abb. 2. Carcinoid der Appendixspitze mit einer Metastase in einem Lymphknoten des Mesenteriolums.



Abb. 3. Übersichtsbild des Appendixcarcinoids bei zirka 80facher Vergrößerung.

Die histologische Untersuchung ergab, daß sich die Wurmfortsatzgeschwulst aus verschiedenen großen, untereinander zusammenhängenden Zellinseln und Zellsträngen aufbaute (Abb. 3). Diese setzten sich aus vorwiegend größeren und auch aus kleineren Zellen zusammen, die im ersten Falle ein helleres, im zweiten ein dichteres Protoplasma besaßen und bläschenförmige, gleichmäßig mittelgroße, ziemlich chromatinreiche Kerne aufwiesen. Zumeist war ihre Anordnung derartig, daß sich die größeren, hellen Zellen am Rande der Zellkomplexe aneinanderreihten, während die kleineren, mit dichterem Protoplasma ausgestatteten Elemente die zentralen Anteile einnahmen. Doch gehörte dieses aus Abb. 3 ersichtliche Verhalten durchaus nicht zur Regel, denn es ließen sich auch Zellverbände auffinden, die im Schnittbild sich entweder nur aus großen oder nur aus kleineren Zellen zusammensetzten. Ab und zu waren auch mehr oder weniger angedeutete drüsähnliche Bildungen nachweisbar.

Die größeren, hellen Zellen ließen bei starker Vergrößerung ein deutlich schaumiges Protoplasma erkennen, das in Schnitten nach Paraffineinbettung von einer großen Zahl kleinstter Vakuolen durchsetzt war, und diese Vakuolisierung bedingte die helle Beschaffenheit des Zellleibes.

In einigen Zellnestern waren die an der Peripherie befindlichen Elemente mehr oder weniger zylindrisch und ihre kernfreien, basalen Pole bildeten dann einen deutlichen, die Zellkomplexe umrandenden Protoplasmasaum, ein Verhalten, das — wie oben bereits erwähnt — sonst im Bereich typischer Carcinoide nicht ungewöhnlich ist. Die Drüsähnlichkeit mancher Zellstränge war auf die gleiche Zellart zurückzuführen.

Die Untersuchung des Tumors an Gefrierschnitten ergab — was nach der schaumigen Struktur der größeren Zellen mit einiger Wahrscheinlichkeit zu erwarten war — den Befund reichlicher lipoider Tropfen, die mit Sudan III einen mehr bräunlichen Farbenton annahmen und doppelbrechend waren. Im allgemeinen war also die Größe der Zellen von der Reichhaltigkeit der lipoiden Einlagerungen abhängig. Doch erwiesen sich die kernfreien Pole der Randzellen in der Regel als frei von Fetteinlagerungen.

Schmale, gefäßführende bindegewebige Septa umgrenzten in unvollständiger Weise die Tumorstränge und Zellnester, drangen wohl auch eine Strecke weit in letztere ein und enthielten an manchen Stellen eingestreute Muskelfasern, welche den vom Tumor durchwachsenen Muskellagen des Blinddarms entstammten. Das räumliche, die Tumorzellkomplexe umschließende Netzwerk war so reichlich entwickelt, daß auch hier seine Elemente sich wohl mit dem Wachstum der Epithelstränge gleichzeitig vermehrt haben müssen.

Die Geschwulst, die die äußeren Muskellagen durchsetzte, erreichte auch an vielen Stellen meist in Form dünner Stränge die Serosa, war aber in den untersuchten Schnitten nirgends in das Gewebe des Mesenteriolums zu verfolgen. In der Serosa saßen die Tumorzellen ebenso wie im Bereich der Muscularis augenscheinlich in Lymphspalten.

Die mikroskopische Untersuchung des Knötchens im Mesenteriolum ergab, daß tatsächlich eine kleine Lymphdrüse vorlag, die in dem dem Wurmfortsatz zugekehrten Pol dasselbe Tumorgewebe erkennen ließ, welches die Appendixspitze einnahm (Abb. 4).

Es fanden sich zunächst vereinzelte Tumorzellzüge in der fibrösen Kapsel des Lymphknotens, in Lymphgefäßen eingelagert, dann aber

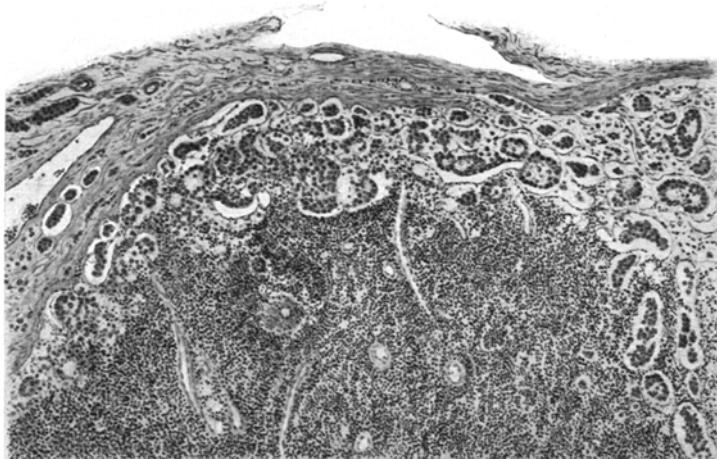


Abb. 4. Carcinoidgewebe in der Kapsel und in den Randsinus eines Lymphknötchens im Mesenteriolum.

erwiesen sich auch die Randsinus der Drüse an dieser Stelle mit Tumorzellkomplexen erfüllt, die in allen Einzelheiten den eben beschriebenen epithelialen Anteilen der Wurmfortsatzgeschwulst glichen. Auch hier besaßen die meisten Zellen ein schaumiges Protoplasma und enthielten (von einem Partikelchen waren Gefrierschnitte angefertigt worden) sehr reichliche Lipoidtropfen. Hinsichtlich der Zellform und der Zellgröße bestand eine vollständige Übereinstimmung der Elemente dieses Lymphdrüsenknötchens mit der Geschwulst an der Wurmfortsatzspitze.

Kernteilungsfiguren, mehrkernige Zellen oder solche mit atypischen, unregelmäßigen Kernen waren weder in dem Tumorgewebe der Appendix noch in dem des Lymphknotens nachweisbar.

Andere benachbarte Lymphknoten erwiesen sich als normal.

Aus diesem anatomischen und mikroskopischen Befund geht hervor, daß die Geschwulst in der Spitze des Wurmfortsatzes als solche in keiner

Beziehung von dem Verhalten der typischen kleinen Appendixcarcinoide abwich. Insbesondere zeigte sie in ihrer Struktur keine Annäherung an den Bau der echten Krebse des Magendarmkanals. Wie alle übrigen bisher beobachteten typischen Tumoren dieser Art ließ die Geschwulst in der Peripherie ein infiltratives Wachstum erkennen. Eine reaktiv-entzündliche Veränderung am Gefäßbindegewebe fehlte, desgleichen waren Mitosen nicht nachweisbar. Nichts sprach demnach für ein gesteigertes Wachstum, nichts für eine ausgesprochene Malignität — so weit aus dem morphologischen Verhalten ein Schluß in dieser Beziehung gezogen werden kann.

Nur darin unterscheidet sich dieser Fall von anderen, daß die Geschwulst allem Anschein nach eine richtige Metastase in einer regionären Lymphdrüse gesetzt hat. Die Metastase zeigt auch keinen Unterschied gegenüber dem Primärtumor. Die Verhältnisse liegen hier so, daß die Auffassung des Lymphdrüsentumors als eine Metastase der Appendixgeschwulst als die nächstliegendste und ungezwungenste bezeichnet werden muß. Wenigstens würde man bei jedem anderen epithelialen, infiltrierend wachsenden Neoplasma kein Bedenken tragen, diese Ansicht für die allein richtige zu halten. Nur der Umstand, daß unter der großen Zahl der bisher bekannt gewordenen Fälle von Appendixcarcinoide typischer Struktur kein einziger mit Lymphdrüsennmetastasen einherging, könnte zu der Frage drängen, ob nicht beide Geschwulstherde vielleicht selbstständig sich entwickelt haben, nicht in dem Verhältnis von Primärtumor und Metastase zueinander stehen, sondern beide auf gleichwertige Anlagen zu beziehen sind. Wurde doch selbst in Fällen, in denen getrennt von einem als primär zu bezeichnenden Carcinoid in der Serosa oder am Mesenteriolumansatz umfänglichere Einlagerungen von Geschwulstzellkomplexen sich fanden (*Schrumpf, Huebschmann*), Zweifel darüber ausgesprochen, ob diese Ausdehnung eine Folge des diskontinuierlichen infiltrativen Wachstums der Geschwülste sei, und *Simon* fragt: „Was spricht dagegen, daß diese Lokalisation überhaupt zum primären Sitz des Tumors gehört?“ und verweist auch auf die heterotopen Epithelwucherungen (*R. Meyer* u. a.), die bis in die tiefen Darmschichten und selbst bis in das Mesokolon hereinreichen können und die man auch nicht auf schrankenlose Infiltration zurückführen.

Doch ist, wie erwähnt, bei Dünndarmcarcinoide von typischem Bau ein diskontinuierliches Wachstum und — wenn auch selten — ein Setzen von Lymphdrüsennmetastasen beobachtet worden, und so dürfte auch für unseren Fall die Annahme, daß eine Metastase in dem regionären Lymphknötchen vorliegt, zutreffend sein. Sind die Tumorzellen in den Lymphspalten der Serosa und im Mesenteriolum nachgewiesen, so kann der weitere Schritt, die Ansiedlung derselben in den Randsinus

der nächstgelegenen Lymphdrüse nicht wundernehmen. Das so ausgesprochene langsame Wachstum der Carcinoide erklärt hinreichend die große Seltenheit derartiger Befunde.

Wir möchten daher unsere Ansicht dahin zusammenfassen, daß in diesem Falle ein typisches Appendixcarcinoïd, ohne seinen morphologischen Charakter zu ändern, eine Metastase in einem Lymphknoten des Mesenteriolums gesetzt hat.

Es wäre möglich, daß in dem von *Hartmann* referierten Falle *Lecénes* (zwei Geschwülstchen im Wurmfortsatz und zwei vergrößerte Lymphdrüsen im Mesenteriolum bei klinisch gutartigem Verlauf) ähnliche Verhältnisse vorlagen, doch fehlt die histologische Bestätigung dieser Vermutung. Da überdies auch *Simon* nach kritischer Sichtung der einschlägigen Angaben in seinem Referat zu dem Schluß kommt, „daß ein einwandfreier Fall einer Drüsenmetastase bei einem Appendixcarcinoïd nicht existiert“, glaubte ich diesen Fall ausführlicher mitteilen sollen.

Eine solche Beobachtung ist geeignet, mit großer Eindringlichkeit zu zeigen, daß die morphologisch und klinisch so gutartigen Carcinoide sich doch den echten Krebsen analog verhalten. Und nur die Gutartigkeit, die sich schon anatomisch in der geringen Größe, mikroskopisch in dem Fehlen aller Zeichen gesteigerten Wachstums ausspricht, zwingt uns, ihnen trotzdem eine Sonderstellung einzuräumen und dies mit der Bezeichnung „Carcinoid“ zum Ausdruck zu bringen. Einen grundsätzlichen Unterschied bedeutet dies allerdings nicht, denn auch unter den zweifellosen Krebsen verschiedener Lokalisation gibt es solche, deren Wachstumsgeschwindigkeit eine sehr geringe ist und die auch trotz jahrelangen Bestehens nicht metastasieren.

Neben den typischen Carcinoïden des Wurmfortsatzes und den weit selteneren echten Gallertkrebsen oder solchen von ausgesprochen drüsigem Bau ist in der Literatur eine Anzahl von krebsigen Geschwülsten verzeichnet, die anscheinend zwischen die beiden genannten Tumormethoden eingereiht werden könnten. Sie setzen einerseits, wie die drüsigen, echten Carcinoïde in den Lymphknoten, am Peritoneum und gelegentlich auch in anderen Organen reichliche Metastasen, besitzen aber andererseits mikroskopisch eine Struktur von solid-alveolärem Typus, die sie den carcinoiden Geschwüren an die Seite stellt. Auch ist die Größe der primären Tumoren meist eine geringe.

Da solche Beobachtungen zur Erörterung der Frage geführt haben, ob Carcinoide gelegentlich malign werden können, soll im Folgenden über zwei einschlägige Fälle kurz berichtet werden.

Im ersten Falle handelte es sich um eine 39jährige Frau, die unter den Erscheinungen einer Carcinosis peritonei gestorben war. Über den

Ausgangspunkt der Carcinose hatte eine Probelaparotomie keine Aufschlüsse ergeben.

Aus dem ausführlichen Obduktionsprotokoll (Dr. Priesel) sei hier nur Folgendes wiedergegeben:

In der Peritonealhöhle etwa 12 l einer leicht milchig getrübten Flüssigkeit. Das Bauchfell von bis erbsengroßen, derben Knötchen eines grauweißen Geschwulstgewebes übersät. Eine Dünndarmschlinge an einer medianen Laparotomienarbe angewachsen, die übrigen an die hintere Bauchwand herangezogen, ein Teil auch an die Beckenorgane fixiert. Das große Netz, von Tumorgewebe durchwachsen, stellt einen derben, daumendicken Wulst dar, der in querer Richtung zwischen dem kontrahierten Magen und dem mäßig geblähten Colon transversum gelagert ist. Die nicht vergrößerte Leber nach oben gedrängt. In ihr, ebenso wie in den Gallenwegen, der Milz und dem Pankreas, Geschwulstgewebe nicht nachweisbar. Nieren und der harnleitende Apparat ohne pathologische Veränderungen. Uterus und Adnexe mit den untersten Ileumschlingen verbacken. Vagina eng, Portio klein, Muttermund grubchenförmig, Uterus von normaler Größe und Form, Endometrium zart. Die Hinterfläche des Uterus wie auch das übrige Peritoneum des Cavum Douglas von einer wechselnd dicken Schicht grauweißlichen Geschwulstgewebes überzogen, in das auch die rechten Adnexe eingebettet sind. Auf rechts neben dem Uterus angelegten Querschnittflächen lässt sich sowohl die dünne Tube mit ihrem zart gefalteten Endosalpingium wie das mit kleinen Follikelzystchen und weißen Körpern versehene Ovarium zur Darstellung bringen. Die Oberfläche der linken Tube und des Eierstockes dieser Seite in gleicher Weise wie die Serosa der Darmschlingen mit kleineren Geschwulstknötchen versehen.

Die Schleimhaut des gesammten Dünnd- und Dickdarms blaß und zart.

Der *Wurmfortsatz*, etwa 7 cm lang,hackenförmig abgebogen und von seiner Mitte bis zur Spitze von grauweißlichem Tumorgewebe durchsetzt, hier bis $1\frac{1}{2}$ cm dick. In der oberen, cöcalen Hälfte fixieren Adhäsionsstränge denselben an das Endstück des Ileums, während im neoplastisch infiltrierten Teil Geschwulstgewebe diese Verbindung herstellt. Auf Querschnitten durch die distale Hälfte das Lumen durch ein hier teils gelblichgraues, teils weißliches Geschwulstgewebe aufgehoben und die Wandstruktur völlig verwischt.

Die mesenterialen und retroperitonealen Lymphknoten sowie auch die peritonealen bis haselnußgroß, derb, von grauweißen Geschwulstmassen durchsetzt. Iliacale und inguinale Lymphdrüsen frei von Geschwulsteinlagerungen, auch die peribronchialen Drüsen klein, nur anthrakotisch.

Nach diesem anatomischen Befunde mußte die neoplastisch infiltrierte Partie des Wurmfortsatzes als Sitz der Primärgeschwulst angesprochen werden, zumal sich das Geschwulstgewebe in der Gegend der rechten Adnexe als ein Teil der dortselbst stärker ausgesprochenen Carcinose des Peritoneums erwies und ein anderweitiger Primärtumor nicht aufzufinden war.

Mikroskopische Präparate wurden vom Wurmfortsatz wie auch von peritonealen Knoten und mesenterialen Lymphdrüsen angefertigt und ergaben folgenden Befund:

Querschnitte durch das verdickte, neoplastisch infiltrierte Endstück des Wurmfortsatzes zeigen von der Organstruktur als Rest der Schleimhaut zentral 2—3 lymphadenoider Herde und in entsprechendem

Abstand von denselben die zum größten Teil geschlossenen, nur stellenweise von Geschwulstgewebszügen durchbrochenen Lagen der Muscularis externa. Dieser folgt nach außen hin die Serosa, die in $\frac{1}{4}$ der Peripherie, und zwar gegenüber dem Ansatz des Mesenteriums sehr dünn, in den übrigen Abschnitten sich gegen den Gekröseansatz zu auf 3—4 mm verdickt.

Innerhalb des Ringes der äußeren Muskulatur wird das rundliche, zentrale Feld von dicht nebeneinander liegenden, verschieden gestalteten Zellnestern und Zellsträngen eingenommen, die durch zarte Septa

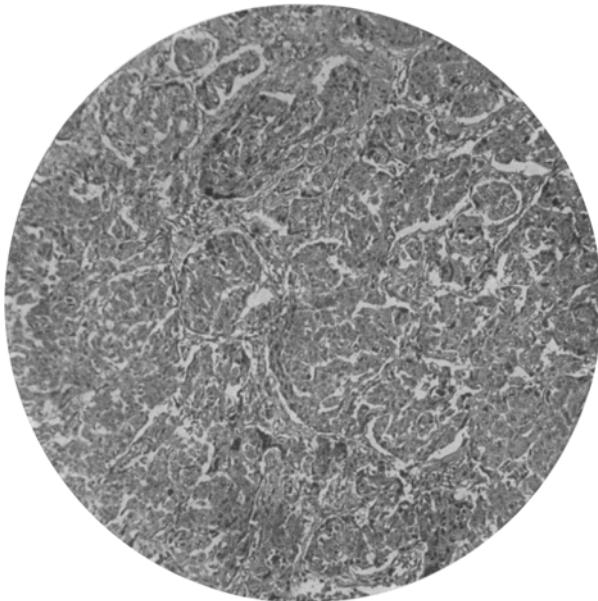


Abb. 5. Übersichtsbild des malignen Carcinoids des Wurmfortsatzes.

voneinander getrennt, in ihrer Gesamtheit bei schwächeren Vergrößerungen lebhaft an die Struktur der Carcinoide erinnern (Abb. 5). Von der aufgesplitterten Muscularis mucosae sind nur hie und da spärliche Reste zu erkennen.

Bei starker Vergrößerung fällt aber zunächst auf, daß die zelligen Elemente etwas größer sind als bei den carcinoiden Tumoren und ein helles Protoplasma aufweisen, wodurch die Zellgrenzen im allgemeinen deutlicher zutage treten, als es bei den Carcinoiden der Fall ist. Hinsichtlich der Größe der Kerne gibt es alle Übergänge von solchen, die in ihren Dimensionen etwa denen der Carcinoide entsprechen, bis zu solchen, die diese um das Zwei- bis Dreifache übertreffen. Ihr Chromatingerüst ist ein zarteres, und es fällt nicht schwer, fast in jedem Gesichts-

feld eine Kernteilungsfigur zu entdecken. Auch gibt es im Gegensatz zu den Carcinoiden vielfach ovale Kernformen.

Daß an irgendeiner Stelle der Randpartien der Zellnester die Zellen sich in auffallender Weise ausgesprochen zylindrisch, palissadenartig aneinanderreihen, daß dabei ihre Kerne nicht an der Basis, sondern in der Mitte oder gar am oberen Drittel der Zellen liegen würden, konnte nicht beobachtet werden. Dagegen fiel auf, daß einzelne Zellen mit sehr dunklen, chromatinreichen Kernen ausgestattet waren. Vielfach lagen solche Zellen in den Randpartien der Zapfen, den bindegewebigen Septen angelagert, und die Kerne waren teils langgestreckt, leicht spindelig, teils groß und oval, auch unregelmäßig gestaltet, hie und da gelappt. Der neben den Kernen sichtbare, schmale Protoplasmasmaum nahm den Eosinton etwas kräftiger an.

Im Bereich der Durchbruchstellen des Tumors durch die Muskulatur wie auch in der Serosa besaß das Geschwulstgewebe alle soeben geschilderten Eigenheiten. Nur war in der Serosa das Bindegewebe zwischen den epithelialen Zellnestern stark vermehrt, in ausgedehnter Weise hyalin umgewandelt und enthielt da und dort lymphocytoide Infiltrate.

Das Gewebe einer etwa bohnengroßen mesenterialen Lymphdrüse war bis auf spärliche Reste von dem gleichen Tumorgewebe ersetzt. Auch hier waren neben den vorherrschenden Zellen mit großen, meist ovalen, chromatinarmen Kernen solche mit vielgestaltigen, dunklen, chromatinreichen Kernen sichtbar. In der Kapsel des Lymphknotens befanden sich Zellnester auch im Lumen venöser Gefäße.

Den zweiten Fall überließ mir freundlichst Herr Professor *C. Sternberg*, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Es handelte sich um eine 75jährige Frau, die unter den klinischen Erscheinungen einer Arteriosklerose und Myodegeneratio cordis anscheinend senil marantisch gestorben war.

Bei der Obduktion konnte neben einer beiderseitigen, konfluierenden Lobulärpneumonie und Atherosklerose der Aorta, ferner einer Hypertrophie des linken Ventrikels, einer Cholelithiasis, Nierencysten und einem Polypus mucosus uteri folgender Befund erhoben werden:

Der *Wurmfortsatz*, 6 cm lang, im Anfangsteil schlank, zart, von glatter Serosa überzogen, von der Mitte bis zur Spitze — also in einem 3 cm langen Abschnitt — kolbig verdickt, von weingelber Farbe, derber, knorpelähnlicher Konsistenz und angewachsen. Der Umfang des Organs beträgt hier $4\frac{1}{2}$ cm. Bei der Eröffnung des Wurmfortsatzes von der cœalen Hälfte aus entquillt dem Lumen eine geringe Menge schleimig-eitrigen Inhaltes. Die Lichtung läßt sich als enger Kanal auch im Bereich der kolbigen Anschwellung bis fast zur Spitze verfolgen und ist von wulstiger Schleimhaut ausgekleidet. Nur im äußersten Endstück ist das Lumen durch Tumorgewebe verschlossen; hier auf einem Querschnitt die Wandschichten eben noch erkennbar. Das weiße, derbe, wenig Saft gebende Geschwulstgewebe infiltriert die Wand an der dem Mesenteriolum zugekehrten Seite stärker und dringt

hier auch in das Gekröse vor. Auf dem Peritoneum des Cavum Douglasi teils einzeln stehende, teils zu kleinen Gruppen angeordnete, flache, weiße, derbe, bis hirsekorngroße Geschwulstknötchen.

Im mikroskopischen Bild stimmt die Struktur dieses Tumors mit der des soeben beschriebenen weitgehend überein. Auch hier finden sich in den verschieden gestalteten, netzförmig angeordneten, soliden Tumorzellkomplexen große, helle Zellen mit ovalen, öfter auch eingedellten, chromatinarmen Kernen, die sich vielfach in verschiedenen Stadien mitotischer Teilung befinden. Das Vorkommen der im ersten Falle erwähnten Zellen mit großen, dunklen Kernen ist ebenfalls zu

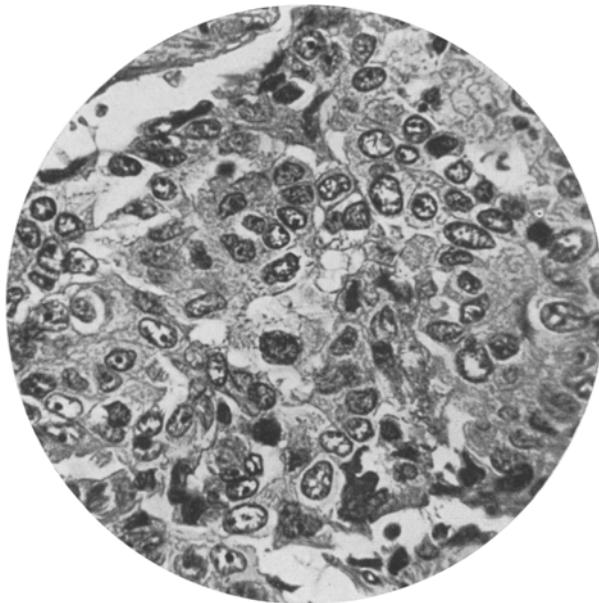


Abb. 6. Zellformen des malignen Carcinoids.

verzeichnen, nur sind dieselben hier in weit größerer Zahl zu beobachten. Auch eine mikroskopisch untersuchte Peritonealmestastase zeigte denselben Bau und ließ ebenso wie das Geschwulstgewebe im Wurmfortsatz keine Drüsenbildungen erkennen, wie solche den Adenocarcinomen zukommen (Abb. 6).

Beide Tumoren stehen demnach schon anatomisch hinsichtlich ihrer geringen Größe, ihrer Lokalisation im Endstück des Wurmfortsatzes, den Carcinoide näher als den zumeist viel größeren gelatinösen Carcinomen und sonstigen Drüsenkrebsen dieses Organes und haben des weiteren mikroskopisch mit den Carcinoide den solid-alveolären Strukturtypus gemeinsam. Dagegen tritt gegenüber den typischen Carcinoide uns in der feineren Struktur eine Reihe von Abweichungen ent-

gegen: Die Zellen wie die Kerne sind größer und auch polymorpher, die ersten sind hell, die letzteren chromatinärmer, die palissadenartige Anordnung in den Randpartien der Zellnester fehlt, Kernteilungsfiguren sind reichlich, und die vielfach, besonders im zweiten Falle beobachteten unregelmäßigen, chromatinreichen Kerne scheinen auf das Vorkommen überstürzter mitotischer oder amitotischer Kernteilungen hinzuweisen. Alle diese Abweichungen vom „normalen“ Typus können zweifellos mit einem gesteigerten Wachstum in Zusammenhang stehen, wie dies wiederholt von verschiedenen Autoren angenommen worden ist, und können als der morphologische Ausdruck des Übergangs eines relativ gutartigen Neoplasmas in ein ausgesprochen malignes aufgefaßt werden.

Aber gerade der „Übergang“, wie ein solcher anscheinend im Falle *Hagemanns* zu verzeichnen war, ist in den beiden mitgeteilten Fällen aus dem Strukturbild nicht zu erschließen. In keinem der durchmuster-ten Schnitte war neben den aus atypischen Zellen aufgebauten Zellnestern auch ein noch so geringfügiger Rest mit typischer Carcinoidstruktur nachzuweisen, aus dem man mit einiger Sicherheit auf eine stattfindende Umwandlung hätte schließen können. Daher kann man unsere beiden Fälle — ebenso wie manche andere in der Literatur niedergelegte Beobachtungen — zur Stütze der Annahme, daß die relativ gutartigen Carcinoide gelegentlich malign werden können, nicht mit voller Bestimmtheit heranziehen. Denn da gerade die Umwandlung als solche aus dem histologischen Verhalten nicht zu ersehen ist, bleibt noch immer die Frage nebenbei offen, ob solchen malignen Formen überhaupt ein relativ benignes Stadium in Form eines typischen Carcinoids vorangegangen ist, ob dieselben nicht von allem Anfang an sich von den Carcinoiden unterschieden haben.

Die nahe Beziehung zwischen den Carcinoiden und den in Rede stehenden malignen, solid-alveolären Krebsen könnte dargetan werden, wenn der Nachweis gelänge, daß sie beide aus derselben Zellart, aus gleichartigen Geschwulstkeimen hervorgehen.

Damit komme ich zum letzten Abschnitt meiner Ausführungen, zur Besprechung der *Histogenese der Carcinoide*.

Daß diese nicht von Elementen abgeleitet werden können, die den Zylinderzellen der Darmschleimhaut gleichwertig sind, steht wohl schon seit langem fest, da die geschwulstmäßige Wucherung solcher Elemente den Drüsencrebse des Darms zugrunde liegt, von denen sich die Carcinoide des Darms in so mancher Hinsicht unterscheiden. Und gerade diese augenfälligen Differenzen waren es, die zu den bekannten, so verschiedenartigen Auffassungen dieser Geschwulststart führten, nach welchen man sie teils von den Carcinomen völlig absonderte, teils doch

als echte Krebse betrachtete, teils ihnen als „Carcinoide“ eine Art Mittelstellung zuwies. Ohne hier auf die mannigfachen, diesbezüglich geäußerten Ansichten des genaueren einzugehen (da diese in dem erwähnten Referat *Simons* ausführlich wiedergegeben sind), möchte ich nur noch auf die von *Aschoff* vorgeschlagene und vielfach akzeptierte Bezeichnung der Carcinoide als „Schleimhautnaevi“ hinweisen. *Aschoff* vergleicht sie mit den Naevis der Haut, hebt hervor, daß sie nicht aus einem Tiefenwachstum der gewöhnlichen Schleimhautdrüsen hervorgehen, daß ihnen jedes Zeichen aktiveren Wachstums fehlt und meint, daß aus diesen Epithelformationen wie aus den Hautnaevi bösartige Geschwülste hervorgehen können. Letzteren Punkt war *Luce* bestrebt, auf Grund seiner Fälle weiterhin zu begründen. — Außer diesem Vergleich der Carcinoide mit den Hautnaevi hat auch der Vergleich derselben mit den *Basalzellencarcinomen* der Haut Anhänger gefunden. Er wurde von *Burckhardt* besonders betont, nachdem vorher schon *Borrmann*, *Versé* u. A. die gleiche Vermutung geäußert hatten, und *Krompecher* selbst hat in seiner Arbeit über die Basaliome der Zylinderepithelschleimhäute sich dieser Ansicht vollkommen angeschlossen.

Krompecher hält die Dünndarm- wie auch die Appendixcarcinoide für Basalzellenkrebs und beschreibt außerdem noch solche Geschwülste von der Nasen- und Kehlkopfschleimhaut, der Brustdrüse und Prostata, vom Uterus, Magen und Dickdarm. Wenn es sich um Schleimhäute handelt, bei denen zwischen die oberflächliche zylindrische Epithellage und das Bindegewebe weniger differenzierte Zellen eingeschaltet sind, von denen aus sich das Epithel regeneriert, wenn also eine Basalzellschicht tatsächlich vorhanden ist, muß zugegeben werden, daß, wenn gelegentlich die epithelialen Geschwülste solcher Schleimhäute den Charakter dieser Basalzellen an sich tragen, ihre Benennung als Basalzellencarcinome gerechtfertigt ist. Solche Geschwülste sind auch, wie *Krompecher* betont, in histologischen Präparaten intensiver gefärbt als die Zylinderepithelkrebs. Es gibt aber auch zylinderzellige Schleimhautüberkleidungen, die eine solche zusammenhängende basale Zellschicht nicht besitzen. Und das ist gerade beim Dünnd- und Dickdarm der Fall. *Krompecher* verweist nun diesbezüglich auf stellenweise zwischen die Zylinderzellen vorgeschoßene, dunkler sich tingierende Zellen, die zwar keine Basalzellschicht bilden, die aber als Basalzellen (Ersatzzellen) aufzufassen seien, und leitet von solchen Zellen der *Lieberkühn* schen Krypten die *Oberndorferschen* Carcinoide des Dünndarms und die Appendixcarcinoide als Basaliome ab. Aus den Ausführungen *Krompechers* scheint mir nicht in völliger Klarheit hervzugehen, welche Zellen es sind, denen der Charakter von Basalzellen zugesprochen werden soll, und ich werde auf diesen Punkt nochmals zurückkommen.

Die Auffassungen *Aschoffs* und *Krompechers* haben miteinander gemeinsam, daß nach ihnen die Carcinoide von einer dem gewöhnlichen Darmepithel nicht gleichwertigen Matrix abgeleitet werden, was auch in *Saltykows* bekanntem Hinweis auf die *Langerhansschen* Inseln in noch stärkerem Maße zum Ausdruck kommt.

Auch der eingangs erwähnte, häufige und reichliche Lipoidgehalt der Zellen der Carcinoide, der eine besondere Eigentümlichkeit dieser Tumoren darstellt, da Lipoid in dieser auffälligen Art in den Zylinderepithelkrebsen des Darms nicht vorkommen, scheint dafür zu sprechen, daß derselbe in der Zellart, der die Geschwülste entstammen, begründet ist, die Zylinderepithelkrebs einer anderen Zellart ihre Entstehung verdanken als die Carcinoide (*Maresch*). Dazu kommt noch die Tatsache des mehrfach erwähnten differenten morphologischen Verhaltens der Drüsusbildungen in den Carcinoiden und den Adenocarcinomen.

Ein Hinweis auf diesen Umstand findet sich auch, und zwar in ganz prägnanter Weise, schon in einer Arbeit *Huebschmanns* aus dem Jahre 1910, in welcher die Möglichkeit besprochen wird, daß die Zellen der Carcinoide von in dem Epithelverband der Krypten eingeschalteten eigenartigen Zellen, entweder den *Panethschen*, oder viel wahrscheinlicher von den *Schmidtschen* chromierbaren Zellen abstammen. Es gelang damals *Huebschmann* jedoch nicht, diese Frage endgültig zu lösen.

Paul Masson gebührt das Verdienst, die Frage nach der Art der Geschwulstmatrix, wie ich glaube, in einwandfreier Weise gelöst zu haben. In einer im Jahre 1914 im Verein mit *Gosset* publizierten Arbeit, der 2 Fälle von Appendixcarcinoiden zugrunde lagen, hat *Masson* gezeigt, daß im Protoplasma der Tumorzellen sich außerordentlich zarte, mit Eisenhämatoxylin, Magenta deutlicher, weniger deutlich mit Hämalaun darstellbare Granula finden, die die Eigenschaft haben, Silber zu reduzieren. Weiterhin hat *Masson* im selben Jahre die Entdeckung gemacht, daß die Granula der sogenannten enterochromen Zellen des Darmepithels, von denen man bis dahin nur die charakteristische Chromierbarkeit kannte (*Kultschitzky, Schmidt, Ciacio*), sich mit Silber imprägnieren, wenn man Schnittpräparate mit einem ammoniakalischen Silberbad behandelt. Diese Imprägnationsmethode, die *Masson* vorher zur Darstellung von feinkörnigen Pigmentgranulis verwendet hatte, bringt die enterochromen Zellen, die sich bekanntlich in geringer Zahl zwischen den Zylinderzellen der *Lieberkühnschen* Krypten eingeschaltet finden, in sehr prägnanter Weise zur Darstellung (Abb. 7 und 8).

Die Anordnung der Granula in den enterochromaffinen Zellen und den Tumorzellen ist eine derartig identische, daß an der genetischen Beziehung derselben nicht gezweifelt werden kann.

Ein Teil des mir zu Gebote stehenden Materials war zum Zwecke des Nachweises der Chromierbarkeit der Carcinoizellen in Chromgemischen

fixiert worden, und ich kann auf Grund der Untersuchung dieser Fälle bestätigen, daß tatsächlich die Tumorzellen einen gelblichen Farbenton aufweisen. Die Intensität der Gelbfärbung war nicht in allen Fällen die gleiche, erreichte in keinem Falle jenen Grad, den wir etwa vom chromierten Marklager der Nebenniere her kennen, war aber immerhin

deutlich ausgesprochen. Ich möchte hierbei darauf verweisen, daß auch bei den enterochromaffinen Zellen des Darmepithels durchaus nicht immer jene intensive Gelbfärbung zu erreichen ist, die die chromaffinen Zellen der Paraganglien rasch und leicht in augenfälliger Weise annehmen. Meiner Erfahrung nach muß man sehr dünne Schnitte chromierter Darmschleimhaut sehr aufmerksam bei

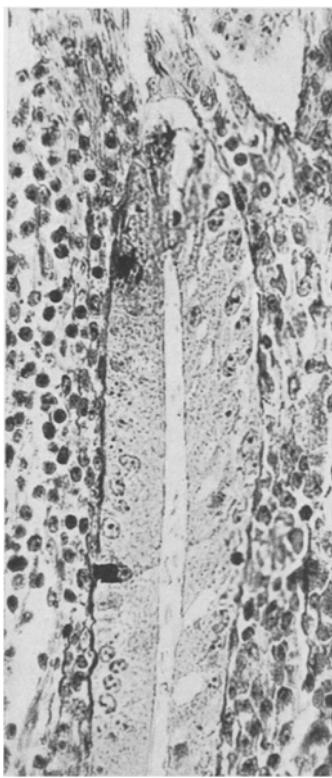


Abb. 7. Zwei Schmidt-Zellen im Epithelverband einer Lieberkuhn'schen Krypten mit argyrophiler Körnelung.

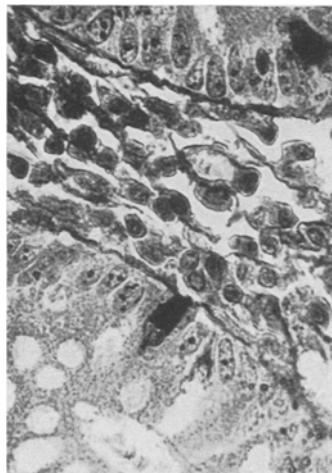


Abb. 8. In einer Schmidt-Zelle in zwei benachbarten Lieberkuhn'schen Krypten Körnelung nach Masson dargestellt.

günstiger Beleuchtung durchmustern, bis es gelingt, die meist spärlichen, in den Epithelverband eingeschalteten, gelblichen Zellen mit Sicherheit als solche zu erkennen.

Zu betonen wäre jedoch, daß Huebschmann an den Zellen eines exstirpierten, frisch in Formalin fixierten Carcinoids — also ohne vorhergegangene Chromierung — einen deutlichen, gelben Farbenton hat beobachten können. Ein Befund, den ich an meinem, in Formol fixierten Material nicht erheben konnte, auf den aber weiterhin geachtet werden müßte.

Da mir zu Beginn meiner Untersuchungen die einschlägige Literatur zum Teil unzugänglich war und ich daher den Vorgang bei der Versilberung der Granula nach *Massons* Methode nicht kannte, trachtete ich, mir zunächst in der Weise über die Art der Granulierung der in Betracht kommenden Zellen Aufschluß zu verschaffen, daß ich die verschiedenen, zur Darstellung der Mitochondrien empfohlenen Färbe-methoden zur Anwendung brachte. Es wurden die Methoden *Altmanns*, *Heidenhains*, *Bendas* und *Cowdry* versucht.

Handelte es sich um entsprechend frisch fixierte Objekte, so konnte ich mich in dieser Weise von der Anwesenheit der überaus feinen Granula überzeugen, die — wie *Masson* angibt — in den enterochromen Zellen des Darms und in den mehr oder weniger zylindrischen Zellen am Rande der Tumorzellnesten in übereinstimmender Weise zwischen Kern und Zellbasis besonders dicht gedrängt waren. Doch erleichterte diese färberische Darstellung der Granula durchaus nicht wesentlich das Auffinden der *Schmidt-Ciaccioschen* Zellen im Darmepithel. So trachtete ich eine Methode zu finden, die es ermöglichen würde, bei Anwendung eines ammoniakalischen Silberbades mikroskopische Bilder zu erhalten, die einigermaßen den in der Arbeit *Gosset* und *Massons* enthaltenen Abbildungen entsprechen würden, und erreichte dies in folgender Weise:

Kleine Stückchen von in 10 proz. Formol fixiertem Material wurden nach entsprechendem Wässern in fließendem Wasser in eine 2 proz. Silbernitratlösung übertragen und 24 Stunden bei 37° im Brutschrank aufbewahrt. Nach kurzem Abspülen in destilliertem Wasser wurden dann die Gewebsstückchen durch weitere 24 Stunden abermals im Brutschrank der Einwirkung einer ammoniakalischen Silbernitratlösung ausgesetzt. (Zu 10ccm einer 2proz. Lösung von *Argentum nitricum* wurden 7 Tropfen einer 10 proz. Kali- oder Natronlauge hinzugefügt und der Niederschlag mit tropfenweise zugesetztem Ammoniak aufgelöst.) Nach Behandlung mit fließendem Wasser wurden die Stücke rasch entwässert, in Paraffin eingebettet und möglichst dünne Schnitte in Balsam eingeschlossen.

Das Resultat, das man nach diesem Vorgang erzielen kann, ist insofern ein günstiges, als die Granula in Schnitten von einer bestimmten Tiefe an (oberflächliche Schnitte sind diffus geschwärzt) in sehr prägnanter Weise imprägniert erscheinen. Schon bei schwacher Vergrößerung heben sich die *Schmidt-Ciaccioschen* Zellen von dem übrigen gelblich-braunen Gewebe scharf ab, und in den mehr oder weniger grauschwarz erscheinenden Tumorzellnesten treten oft nur die gelben Kerne hervor. Entsprechend den pallisadenartig angeordneten zylindrischen Zellen am Rande der Zellnesten sieht man dort, wo sonst die Summe der kernfreien Zellpole einen hellen Protoplasmastreifen bildet, eine intensiv geschwärzte Randzone. — Ein Nachteil dieser Methode liegt in dem Umstande, daß nur ein Teil des Gewebsstückes klare Bilder liefert, tiefere Partien keine oder nur eine unvollständige Imprägnierung der Granula erkennen lassen.

Völlig einwandfreie mikroskopische Bilder konnten erst erzielt werden, als Herr Prof. *Masson* die Güte hatte, dem Institute seine Methode bekanntzugeben und die mit derselben erreichbaren Erfolge an eingesandten Präparaten zu demonstrieren — wofür ihm auch an dieser Stelle der verbindlichste Dank ausgesprochen wird.

Sehr wesentlich ist die Art der Konservierung des zu prüfenden Materials, die am zweckmäßigsten in *Bouinscher* Flüssigkeit erfolgen soll. Auch Formalin ist anwendbar, während Chromsalzlösungen durchaus ungeeignet sind. Letzterer Umstand machte es verständlich, daß

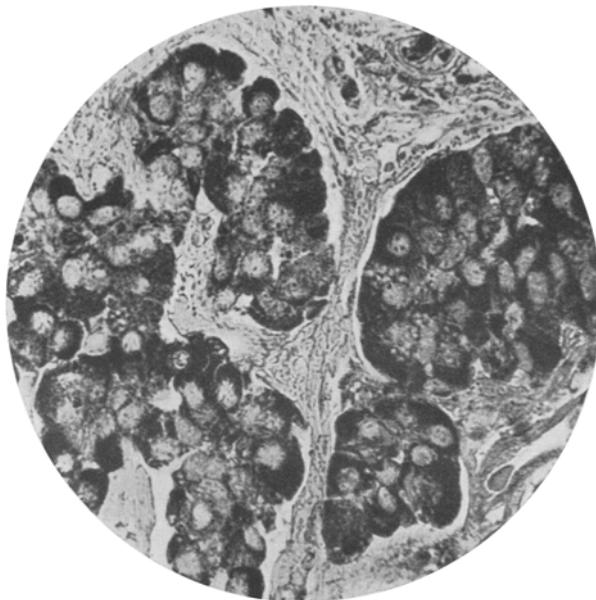


Abb. 9. Epithelkomplexe aus einem Appendixcarcinoid.
Die Granula durch Versilberung kleiner Tumorstücke dargestellt.

von meinem Material nur die in Formol fixierten Tumoren ein positives Imprägnationsresultat ergaben, chromierte nicht zu imprägnieren waren.

Fünf Fälle von typischen Appendixcarcinoiden zeigten in ihren Zellen reichliche argentaffine Granula, die besonders in den randständigen Elementen der Zellkomplexe ihre charakteristische Lagerung am basalen Pol erkennen ließen (Abb. 9 und 10). Außerdem konnten aber auch in 2 Fällen von Dünndarmcarcinoideen, die in Formol fixiert worden waren, die Granula mit Silber zur Darstellung gebracht werden. Die Wesensgleichheit der verschieden lokalisierten Carcinoide, die hinsichtlich des Durchschnittsalters ihrer Träger sich verschieden verhalten, wird damit außer allen Zweifel gestellt.

Masson gibt für die Konservierungsflüssigkeit nach *Bouin* folgende Vorschrift:

Wasser 30 ccm;
 Formol konzentr. . 10 ccm;
 Trichloressigsäure 1% 2 ccm.
 Pikrinsäure bis zur Sättigung.

Die Objekte bedürfen in dieser Flüssigkeit 2—3 Tage zur völligen Fixation, werden dann ohne Wässerung über Alkohole von steigender Konzentration in ein Vorharz übertragen und in Paraffin eingebettet.

Auf dem Objektträger angetrocknete Schnitte werden entparaffiniert, 10, bis 15 Minuten in destilliertem Wasser abgespült und in 5 proz. ammoniakalische Lösung von Sulbernitrat (ohne Lauge hergestellt) übertragen. Sie verbleiben in

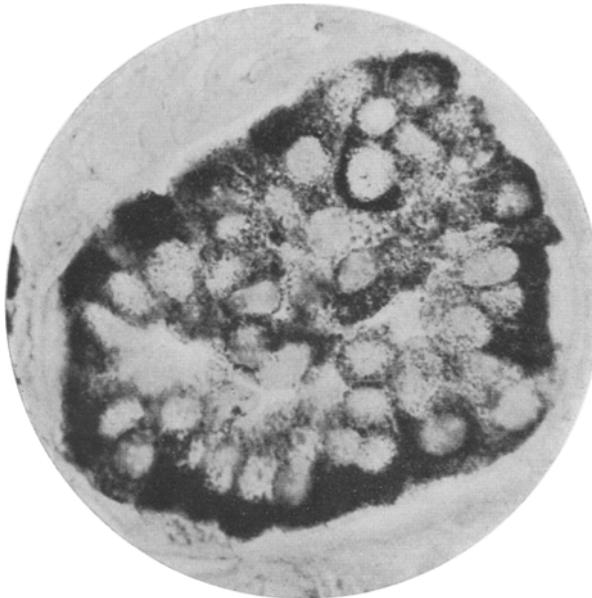


Abb. 10. Ein Carcinoidzapfen bei starker Vergrößerung.
 Die Granula in derselben Weise wie in Abb. 9 versilbert.

einem kühlen Raum bei Lichtabschluß 36 Stunden in dieser Flüssigkeit, worauf sie mit destilliertem Wasser abgespült, mit Rhodanammonium nach *Ramon y Cajal* behandelt werden.

Nach abermaligem Waschen folgt eine Nachfärbung mit Magenta und Indigo-karmin nach *Ramon y Cajal*, Alkohol, Xylol, Balsam.

In dieser Weise hergestellte Präparate bieten mikroskopische Bilder von großer Klarheit.

Masson beobachtete in den Zellen seiner Tumoren neben der argentaffinen Körnelung auch zahlreiche Vakuolen, von denen er mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen konnte (eine Prüfung an Gefrierschnitten war nicht durchführbar), daß sie gelösten Fett- oder Lipoidtropfen — wahrscheinlich letzteren — entsprechen. Er verwies auf die bemerkenswerte Eigenschaft der Zellen, die in diesen beiden Momenten zum Aus-

druck kommt, daß sie nämlich den Lipoidgehalt mit den Zellen der Nebennierenrinde, die chromierbare Körnelung mit den Markzellen dieses endokrinen Organs gemeinsam haben. Da nun außerdem die Tumorzellen zum gefäßführenden Stützgewebe im großen und ganzen ähnlich angeordnet sind, wie es bei Drüsen mit innerer Sekretion der Fall ist, die Tumoren in ihrem Bau an solche erinnern (der „*organoide*“ Aufbau wurde ja oft betont) bezeichnete *Masson* die Geschwülste als „*Tumeurs endocrines de l'appendice*“. — Wenn damit zum Ausdruck kommen soll, daß die Carcinoide nicht von dem gewöhnlichen Oberflächenepithel der Darmschleimhaut abstammen, sondern wenn damit die von *Masson* erwiesene onkologisch so überaus wichtige Abstammung der Tumoren von den enterochromaffinen Zellen angedeutet werden soll, die ihre für sie so charakteristischen argentaffinen Granula der Hauptmasse nach in dem vom Darmlumen abgekehrten, dem Stroma zugekehrten Pol ihres Zelleibes aufweisen, so kann diese Bezeichnung immerhin angenommen werden, zumal man nicht mit diesem Namen die Vorstellung verknüpfen muß, daß diesen — wenn auch noch so sehr organoid struktuierten — Tumoren irgendeine endokrine Funktion zukommt, was erst erwiesen werden müßte.

Es ändert diese Auffassung nichts an der Tatsache, daß diese Geschwülste in ihrem infiltrativen Wachstum als Carcinoide imponieren, daß sie, wie einer meiner Fälle zeigt, auch richtige Lymphdrüsenmetastasen setzen können, ohne ihren histologischen Charakter zu ändern.

Was ihren als möglich angenommenen Übergang in ganz zweifellos maligne Carcinome betrifft, so ist es mir in meinen beiden Fällen nicht gelungen, argentaffine Granula mit Deutlichkeit in genügend großer Zahl im Plasmaleib der Tumorzellen nachzuweisen. Hier und da zu beobachtende schwarze Pünktchen halte ich nicht für hinreichend, um aus ihnen den Schluß zu ziehen, daß die Zellen dieser Tumoren analog den typischen Carcinoidzellen von den enterochromen Zellen abzuleiten seien. Es wäre auch die Annahme zulässig, daß die argentaffinen Granula im Zusammenhang mit der atypischen Umwandlung geschwunden bzw. überhaupt nicht zur Entwicklung gekommen sind. Weitere Untersuchungen frisch und zweckmäßig in *Bouin* scher Flüssigkeit konservierter Objekte dürften diese Frage endgültig lösen.

Daß dies möglich ist, dafür scheint mir der zweite der von *Gosset* und *Masson* beschriebenen Fälle zu sprechen. Es lag da zweifellos ein „atypischer“ carcinoider Tumor vor, trotzdem er nur das 1 cm lange Endstück des Wurmfortsatzes verdickte und sein anatomisches Verhalten von dem typischer Carcinoide nicht abwich. Mikroskopisch zeigten die Zellen im allgemeinen die Eigenheiten des ersten typischen Falles, der Aufbau, die Anordnung der Zellen war aber weniger regelmäßig und das Vorhandensein von Kernteilungsfiguren sprach gleich-

falls für ein rascheres Wachstum dieser Geschwulst. *Masson* war es aber gelungen, in den Zellen feinste argentaffine Granula nachzuweisen, womit der Nachweis der genetischen Zugehörigkeit dieses atypischen Tumors zu den typischen Tumeurs endocrines erbracht ist. Ob die Geschwulst aus einer typischen sich entwickelt hat oder schon in ihren Anfängen atypisch war, ist damit natürlich nicht entschieden.

Außer den den *Schmidt-Ciaccioschen* Zellen mit Wahrscheinlichkeit zugeschriebenen Eigenschaft endokriner Elemente hat *Masson* im weiteren Verlaufe seiner Untersuchungen, die sich auf fast 200 Wurmfortsätze erstreckten, eine Beobachtung gemacht, die ihn bewog, diesen Gebilden noch eine andere Bedeutung beizumessen.

Wie ich bereits eingangs erwähnte, beschrieb *Masson* zunächst in nach Appendicitiden oblitterierten Appendices Wucherungen sympathischer Nervenfasern, die zu kleinen, knotigen und plexiformen Neurofibromen führen. *Masson* nannte ebenso wie *Maresch*, der unabhängig von *Masson* zu gleicher Zeit diese in der Achse oblitterierter Wurmfortsätze oft leicht nachweisbaren Gebilde beschrieben hat, Amputationsneurome, weil sie — nach Läsion der sympathischen Plexus entstanden — in ihrem Gefüge eine große Ähnlichkeit mit wahren Amputationsneuromen peripherer Nerven besitzen.

Masson fand aber weiterhin, daß auch bei erhaltenem Lumen in chronisch entzündlich veränderten Wurmfortsätzen, in denen nicht schwere Schleimhautläsionen zu Obliterationen geführt haben, ähnliche Wucherungen sich nachweisen lassen und daß ferner in diesen Neuromen ganglionellenartige Gebilde in verschiedener Reichhaltigkeit eingestreut sind. Auch *Maresch* hat in einem seiner Fälle ein Amputationsneurom mit Ganglionzellen beschrieben, doch konnte *Masson* auf Grund seiner Versilberungsmethode argentaffine Granula in solchen Zellen zur Darstellung bringen. Er konnte an Reihenschnitten zeigen, daß diese Zellen sich aus dem Verbande der Epithelzellen loslösen, indem sie von den *Lieberkühn*schen Krypten nach der Tiefe zu vorsprossen und sich hier stets in innigem Anschluß an gewucherte Nervenstämmchen vorfinden. Sie reichen nie über die *Muscularis mucosae* hinaus, und *Masson* konnte an ihnen folgende verschiedene Arten unterscheiden: den *Remakischen* Zellen ähnliche, mit unscharf begrenztem Zelleib (*Type nevroglique*), sphärische, in denen in granulafreien Bezirken sich Nisselkörperähnliche Gebilde nachweisen ließen (*Type ganglionnaire*), und eine dritte Art, in deren Zelleib sich neben der argentaffinen Körnelung auch feine Vakuolen finden (*Type glandulaire*). Während diese drei Typen in jedem Falle zu beobachten waren, sah *Masson* in einigen Fällen auch kubische und zylindrische Zellen mit mittelständigen Kernen, die einen kleinen Hohlraum umschlossen und am basalen Pol die silberreduzierende Granulierung aufwiesen (*Type intestinale*).

Es wäre von Interesse, in geeigneten Fällen festzustellen, ob die Zellen von glandulärem Typus in ihren Vakuolen Lipoide enthalten haben. Sonst möchte ich hier nur kurz auf diese verschiedenen Zellformen verweisen, weil ihre Kenntnis auch für die in Form und Größe innerhalb gewisser Grenzen schwankenden Zellen der Carcinoide von Interesse ist. — Hinzufügen möchte ich, daß es mir gelungen ist, in der Mucosa eines im distalen Abschnitt oblitterierten Wurmfortsatzes knapp vor dem verödeten Lumen in Serienschnitten mehrere argentaffin granulierte Zellen nachzuweisen, die am Grunde einer *Lieberkühn* schen Krypte — lose mit dem Epithel verbunden — im subepithelialen Bindegewebe lagen.

Masson gelangte auf Grund seiner Befunde zu der hypothetischen Annahme, daß, da die argentaffinen Zellen in pathologischen Fällen mit der Neubildung von Nervenfasern in Beziehung stehen, das sympathische Nervensystem der Schleimhaut des Verdauungstraktes auch entwicklungsgeschichtlich vom Entoderm abzuleiten sei.

Für die Beurteilung der Carcinoide des Darmes in onkologischer Beziehung sind *Massons* Befunde jedenfalls von der größten Wichtigkeit. Die auch von mir beobachtete argentaffine Körnelung des Zellplasmas in einer größeren Zahl von Appendixcarcinoiden (in allen zweckmäßig konservierten Objekten) und der von mir weiterhin geführte Nachweis, daß auch den Zellen der Carcinoide des Dünndarmes dieselbe charakteristische Eigenschaft zukommt, ferner die Tatsache der Chromierbarkeit der Tumorzellen erweisen die Abstammung dieser Geschwülste von den chromaffinen bzw. argentaffinen Zellen des Darmepithels.

Wie ich bereits erwähnte, geht aus *Krompechers* Hinweis auf Basalzellen im Bereich des Darmepithels nicht mit völliger Klarheit hervor, welche Elemente als solche bezeichnet werden sollen. Ich möchte der Vermutung Raum geben, daß die zwischen den Zylinderepithelzellen eingestreuten, an deren Basis anzutreffenden „unfertigen“ Zellen mit den *Schmidt-Ciaccioschen* Zellen identisch sind und daß *Krompecher* bei der Ableitung der Carcinoide von „Basalzellen“ der richtigen Deutung sehr nahegekommen ist.

Wiederholt ist darauf hingewiesen worden, daß die Entwicklung der Carcinoide mit chronischen Reizzuständen der Schleimhaut in einem gewissen Zusammenhang zu stehen scheine. *Massons* kurz zitierte Befunde liefern für diese Annahme eine morphologische Grundlage, indem sie lehren, daß in chronisch entzündlich veränderten Wurmfortsätzen ein Aussprossen (bougeonement) der argentaffinen Zellen erfolgt. Wohl stehen sie in solchen Fällen mit der Wucherung sympathischer Nervenplexus der Schleimhaut in Beziehung. Sie bilden aber auch hierbei umfänglichere Verbände und, wie *Masson* zeigen konnte, in dem Bindegewebe neben den Neuromen epitheliale Verbände, die an

solche in Carcinoiden erinnern. Es erscheint daher verständlich, daß, wenn die Beziehung dieser Zellen zu der Wucherung von Nervenfasern gelegentlich in den Hintergrund tritt, carinoide Geschwülste sich entwickeln können. Die Verbindung der Tumorzellstränge mit dem Darmepithel, die schon *Lubarsch* seinerzeit betont hat, wird damit ebenso verständlich wie der Umstand, daß an den Berührungsstellen der Übergang der einen Zellart in die andere kein allmählicher ist, sondern ganz unvermittelt die argentaften Zellstränge der Carcinoide sich an das Zylinderepithel der *Lieberkühn*schen Drüsen anschließen.

Das Vorkommen drüsähnlicher, von Zylinderzellen begrenzter Lumina, die in carcinoiden Tumoren nicht selten anzutreffen sind, findet sein Analogon in ähnlich angeordneten argentaften Zellen vom „Type intestinal“ in der Mucosa chronisch entzündlich veränderter Appendices. Solche Aussprossungen und auch Verlagerungen *Schmidt-Ciaccio*-scher Zellen können wohl in jedem Lebensalter erfolgen und könnten — wie dies im Dünndarm nicht ungewöhnlich ist — auch an mehreren Stellen die Matrix für Carcinoide abgeben.

Es hat aber auch die seit jeher immer wieder betonte Ableitung der Carcinoide von embryonalen Gewebsversprengungen ihre Berechtigung. Hierfür ist ein sehr interessanter Hinweis von Bedeutung, der in einer vor Jahresfrist aus dem Institute *Ghons* in Prag erschienenen Arbeit *Desider Engels* enthalten ist. Der Autor verweist auf die in frühen Embryonalstadien im Dünndarm (dem Ileum und Jejunum entsprechend) verschieden reichlich auftretenden, umschriebenen Epithelwucherungen, Knospenbildungen, in denen sich eine Lichtung ausbildet, die weiterhin in der Regel in das Hauptlumen des Darmrohrs einbezogen wird (*Keibel, Lewis, Thyng, Osler*). Es können derartige kleine Aussprossungen aber auch persistieren, eine gewisse Selbständigkeit erlangen, auch in größerer Zahl vorhanden sein. So wird z. B. eine im Besitz der Harward Collection befindliche Serie zitiert, die von einem 22,8 mm langen Embryo stammt und 32 derartige Aussprossungen erkennen läßt, von denen vier sich weiter entwickelt haben, eine derselben selbst den Muskelmantel durchbrochen hat.

Man muß *Engel* beistimmen, daß solche in die Submucosa vordringende Epithelknospen — die überdies meist gegenüber dem Mesenterialansatz sich befinden — selbständig geworden, eine von der des Mutterbodens abweichende Differenzierung erfahren können und daß aus solchen Keimverlagerungen sich die bekanntlich oft ebenfalls multiplen *Oberndorfer*schen Carcinoide entwickeln können. Diese Annahme scheint mir von großer Wichtigkeit, da sie sich auf eine entwicklungsgeschichtliche Tatsache stützt und hinsichtlich der Genese der Carcinoide des Darms die Lehre von embryonaler Gewebsversprengung auf eine reale Grundlage stellt.

Nach diesem Hinweis *Engels* wären die Carcinoide als Choristome oder Choristoblastome (als Entwicklungsanomalien mit tumorartigem Charakter oder als echte Tumoren im Sinne von Carcinomen) aufzufassen und von im embryonalen Leben aus dem Verbande des Darmepithels abgesprengten Epithelinseln abzuleiten.

Die Tatsache, daß die Zellen der carcinoiden Tumoren silberreduzierende, chromaffine Granula enthalten und darnach *Schmidt-Ciaccio*-schen Zellen an die Seite zu stellen sind, steht mit dieser Auffassung nicht in Widerspruch. Denn es ist anzunehmen, daß aus solchen embryonalen Darmepithelsprossen sich diese Zellart differenzieren kann. Diese Frage dürfte auch eine Klärung erfahren, wenn weitere Untersuchungen die Ansicht *Massons* bestätigen würden, daß im embryonalen Leben die argentaffinen Zellen mit der Entwicklung des Plexus mucosus in Beziehung stehen.

Literaturverzeichnis.

(Mit Ausnahme der in *Simons* Referat angeführten einschlägigen Arbeiten.)

Engel, D., Zur Genese der Darmcarcinoide. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre 7, 385. 1921. — *Gosset et Masson*, Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse méd. Nr. 25, 1914. — *Hagemann*, Über die Beziehungen der sog. Carcinoide des Darmes zu den Darmkrebsen. Zeitschr. f. Krebsforsch. 16, 404. 1919. — *Maresch, R.*, Über das Vorkommen neuromartiger Bildungen in obliterierten Wurmfortsätzen. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 16, 1921. — *Masson, P.*, Imprégnation argentique du pigment. Soc. de biol. 1913. — *Masson, P.*, Les nevromes sympathiques de l'appendicite obliterante, Lyon chir. 1921. — *Masson, P.*, Les lesions nerveuses de l'appendicite chronique. Compt. rend. de l'Acad. des sciences, 1921. — *Masson, P.*, Les lesions du plexus nerveux periglandulaire dans l'appendicite chronique. Soc. méd. des hop. 1922.