

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der deutschen Universität in Prag.
[Vorstand: A. Ghon].)

Sind die Carcinoide Progonoblastome?¹⁾

Von

Dr. Desider Engel,

z. Zt. an der Univ.-Frauenklinik in Kiel (Dir. Prof. Schröder).

(Eingegangen am 9. März 1923.)

Ich habe in der Zeitschrift für angewandte Anatomie (Bd. 7) in einem Aufsatz „Zur Genese der Darmcarcinoide“ zu beweisen versucht, daß diese Tumoren aus circumscribten embryonalen Epithelwucherungen des Darmes, aus den von *Keibel*, *Lewis* und *Thyng* beschriebenen Epithelknospen und -perlen, entstehen. Veranlassung zu dieser Annahme gab mir der Umstand, daß diese Knospen ihren Lieblingssitz im Dünndarm haben, dem Mesenterialansatz gegenüber liegen und in der Submucosa lokalisiert sind, sich darin also den Carcinoiden ähnlich verhalten, deren Eigenschaften in anderer Weise zu erklären Schwierigkeiten bereitet hat. Auch dachte ich damit eine Erklärung für das Vorkommen glatter Muskulatur im Stroma der *Oberndorfer*schen Tumoren gegeben zu haben. Ich schloß mich mit meiner Auffassung — die allerdings hypothetisch ist wie alle anderen über Geschwulstgenese — jenen Autoren an, die das Carcinoid als Folge einer Entwicklungsstörung betrachten, und glaube, der treffenden Bezeichnung „Schleimhautnaevi“ *Aschoffs* eine annehmbare entwicklungsgeschichtliche Grundlage gegeben zu haben.

Ich betrachte die Carcinoide als Choristome bzw. Choristoblastome, zu deren Attributen das infiltrative Wachstum nicht gehört. Wenn wir doch manchmal ein solches vorfinden, in solchen Fällen sogar vergesellschaftet mit Metastasenbildung, so ist aus dem Choristom, bzw. Choristoblastom ein malignes Blastom geworden, also ein echter Tumor im Sinne eines Carcinoms.

Einen anderen Standpunkt vertritt *Mathias*. Er reiht das Carcinoid in die von ihm aufgestellte Gruppe der Progonoblastome ein. Unter Progonoblastom versteht er einen organoiden, in geschwulstmäßiges Wachstum geratenen Gewebsteil, „welcher nicht durch fötale Abreißung und Versprengung, sondern gesetzmäßig durch Rückschlag im phylogenetischen Ausbreitungsbezirk eines Organs an einer bestimmten Körper-

¹⁾ Erwiderung auf eine Arbeit von *Mathias* in diesem Archiv.

stelle auftreten kann“. Die Carcinoide hält *Mathias* darnach für einen Rest des Pankreas von in der Entwicklungsreihe tiefer stehenden Tieren, wobei im Sinne von *Saltykow* nur jene Komponente in Betracht käme, aus der sich normalerweise die *Langerhansschen* Inseln entwickeln. Auch *Mathias* gibt zu, daß die einzelnen Bausteine des Tumors in ein malignes Wachstum geraten können.

Wenn wir die beiden Hypothesen, die von *Mathias* und die meinige, vergleichen, so müssen wir feststellen, daß wir uns darin einig sind, daß der *Obern-dorfersche* Tumor die Folge einer Mißbildung ist. Nur über die Entwicklungsweise und Entstehungszeit der Mißbildung bestehen zwischen uns weitgehende Unterschiede. Währenddem ich sie ontogenetisch auf Basis der Versprengung entstanden deute, erklärt sie *Mathias* phylogenetisch.

Währenddem ich die morphogenetische Periode innerhalb der Entwicklungszeit des Einzelindividuums sehe und auch diese auf höchstens einige Wochen beschränken möchte, verlegt sie *Mathias* auf die undefinierbare Entwicklungszeit von Tierarten und Rassen.

Es liegt mir fern, auf die subtile Frage der Berechtigung des Begriffes „Progonoblastom“ im allgemeinen einzugehen. — Ich möchte mich darauf beschränken zu zeigen, inwiefern mir das Einbeziehen der Carcinoide in die Gruppe der Progonoblastome als bedenklich erscheint, und dabei einige Bemerkungen, die *Mathias* zu meiner Arbeit machte, berücksichtigen.

Sowohl meine Hypothese wie die von *Mathias* stützt sich hauptsächlich auf die Lokalisation der Tumoren, wie der Begriff der Progonoblastome überhaupt mit der Lokalisation steht und fällt. Sein Kriterium ist ja „Rückschlag im atavistischen Ausbreitungsgebiet“. Wenn es mir daher gelingt zu beweisen, daß die Carcinoide hauptsächlich nicht im phylogenetischen Ausbreitungsgebiet des Pankreas lokalisiert sind, ist damit der Stützpfiler der *Mathias*schen Hypothese gefallen. Daraufhin sollen die folgenden Ausführungen gerichtet sein. Es sei zur Begründung meiner Ausführlichkeit bemerkt, daß *Mathias* gerade auf die Schilderung der phylogenetischen Verhältnisse des Pankreas nur flüchtig eingeht.

Wenn wir diese studieren wollen, so ist es zweckmäßig, zu jener Tierklasse herabzusteigen, bei der als tiefster ein Pankreas noch vorgefunden wurde: das sind die Fische. Ich will in der Schilderung des Fischpankreas der ausführlichen Arbeit von *Legouis* folgen.

Es steht fest, daß bei manchen Tieren das Pankreas ein diffus verbreitetes Organ darstellt und daß man bei manchen Fischen fast von einer Ubiquität von Pankreaskeimen in der Bauchhöhle sprechen kann. *Legouis* sagt: „Enfin on peut dire sans exagération, de quelques espèces, que les viscères de la masse gastrointestinale sont plongés dans une sorte de milieu pancréatique.“ Weiter heißt es, daß der diffuse Zustand des Pankreas eigentlich der elementare, ursprünglich natürliche ist. Aber — und darauf lege ich besonderes Gewicht — trotz dieser Dissemination

ist ein gewisses, *durch alle Tierreihen sich durchziehendes Prinzip* nicht zu verkennen, und das ist die *Verbreitung der Drüse entlang der portalen bzw. mesenterialen Gefäße*. *Legouis* sagt hier wörtlich: „En général la configuration de la partie diffuse paraît se régler d’une manière immédiate suivant l’état du péritoine de l’espèce; *mais au fond ce sont les veines qui par leur trajet décident des limites et des formes de l’envahissement glandulaire.*“ Im allgemeinen scheint sich die Verbreitung des diffusen Teiles genau nach den Verhältnissen des Peritoneums der betreffenden Art zu richten, aber im Grunde genommen sind es die Venen, die durch ihren Verlauf die Grenzen und die Form der Drüsenwucherung bestimmen.

Das Eindringen des Pankreas in die Leber sei auch die Folge dieser Unzertrennlichkeit zwischen Drüse und Gefäßsystem. Denn wenn in der Duodenalgegend eine Vene verläuft — sagt *Legouis* weiter — legt sich ihrer Oberfläche und Umgebung Pankreas an und folgt ihr dann in ihrem Verlaufe, gleichviel ob sie nach abwärts zum Darm, wenn es ein Mesenterialgefäß, oder nach aufwärts zur Leber, wenn es ein Portalgefäß ist. Auch der Gesamtzustand (*disposition générale*) der Eingeweide übt eine merkliche Wirkung auf die Art des Pankreas aus. Aber letzterer Faktor kommt nur indirekt und *immer durch die vermittelnde Rolle der Venen* zur Geltung. *Ebenso sind seine Beziehungen zu den Peritoneablättern auch durch die Gefäße bedingt*: La conformation des ligaments péritonéaux n’intervient que pour guider ou arrêter le développement de tissu dont le point de départ est toujours auprès du vaisseau.

Diese charakteristische Eigenschaft des Pankreas, entlang der mesenterialen bzw. portalen Gefäße zu schleichen, die wir bei den Fischen so klassisch beobachten können (*Caranx*, *Trachurus* usw.), kehrt auch bei anderen, höheren Tierarten wieder, so z. B. beim Triton *alpestris* oder bei den Salamandrinen (*Göppert*) oder bei den Urodelen, so daß wir es mit einer *konstanten Verbreitungsweise* der Bauchspeicheldrüse zu tun haben.

Es wäre zu erwarten, daß auch die atavistischen Überbleibsel des Pankreas dieses Prinzip erkennen lassen, daß sie sich also in erster Linie im Ausbreitungsgebiet der portalen bzw. mesenterialen Gefäße vorfinden lassen. Auf den Darm bezogen würde das bedeuten, da dieser seine Gefäße nur durch das Mesenterium erhält, daß wir die Pankreasreste im Sinne *Mathias*, also die Carcinoide in erster Linie im Mesenterium und am Mesenterialansatz zu erwarten hätten. Demgegenüber besteht das Gegenteil: wir finden die Carcinoide vorwiegend, wenn auch nicht ausschließlich, dem Mesenterialansatze gerade gegenüber, wie das schon von *Oberndorfer* hervorgehoben und von *Toenissen*, der über ein ziemlich großes Material verfügt, sowie auch in meinem Falle bestätigt wurde. Leider konnte ich keine zahlenmäßige Zusammenstellung darüber

machen, wie oft der Tumor am freien Darmteil lokalisiert ist, da vielfach Angaben darüber in den Beschreibungen fehlen. Merkwürdigerweise behauptet *Saltykow*, daß „die Lokalisation der carcinoiden Tumoren dem Mesenterialansatze gegenüber sie dem Nebenpankreas näher bringt.“ Er bleibt aber eine Begründung dieser Behauptung schuldig. Ich glaube jedenfalls, daß man, in Anbetracht der mitgeteilten Verhältnisse der tierischen Bauchspeicheldrüse, zu einer gerade entgegengesetzten Anschauung berechtigt ist. Denn wenn man gar an einer Ubiquität der Pankreaskeime festhalten würde und die Bevorzugung des Gefäßverlaufes außer acht ließe, auch dann müßte eine fast *konsequente Lokalisation der carcinoiden Tumoren dem Mesenterialansatze gegenüber* als unmotiviert erscheinen. Beachtet man aber die Lagerung der Bauchspeicheldrüse bei den primitiveren Tieren, und das wird man wohl tun müssen, wenn man sich auf Phylogenese beruft, so muß man feststellen, daß *sich die Oberndorfschen Tumoren meistens dort auffinden lassen, wo sie phylogenetisch gerade am wenigstens zu erwarten wären.*

Aber nicht allein die Lokalisation in bezug auf das Verhältnis zum Mesenterialansatz, sondern auch in bezug auf die *Höhe des Darmabschnittes* entspricht nicht der atavistischen Auffassung. Wenn die Bauchspeicheldrüse auch eine diffuse Ausbreitung zeigt, nimmt sie ihren Ausgangspunkt doch immer von den höheren Darmabschnitten. Daher hätten wir auch mit ihren Überresten in erster Linie im Duodenum und oberen Dünndarm zu rechnen, so wie dies bei den akzessorischen Pankreasdrüsen auch der Fall ist. Von den 13 zusammengestellten Fällen *Glynskys* saß das akzessorische Pankreas dreimal sogar in der Magenwand. Auch wurde meines Wissens Pankreas in Appendix oder Dickdarm nie festgestellt, worauf auch schon von *Zenker* hingewiesen wurde. Demgegenüber finden wir die carcinoiden Tumoren, besonders wenn wir auch die der Appendix hinzurechnen, in überwiegender Mehrzahl in tieferen Darmabschnitten, in vereinzelt Fällen sogar im Kolon. Im Magen wurde — soviel ich weiß — nie ein Carcinoid beschrieben. Wenn wir uns den Darmtrakt bei der Einmündungsstelle des Ductus omphalomesentericus durch eine Linie geteilt vorstellen, so liegen die akzessorischen Bauchspeicheldrüsen fast ausschließlich von dieser Linie oralwärts, die Carcinoide in überwiegender Mehrzahl von ihr analwärts. Ein Unterschied, den man auch in Betracht ziehen muß, wenn man die akzessorischen Drüsen als ein Zwischenglied in der phylogenetischen Entwicklungsreihe ansehen will. — Dasselbe könnte bezüglich der Inkongruenz zwischen Zahl der akzessorischen Pankreasdrüsen und der Carcinoide behauptet werden.

Ich glaube somit bewiesen zu haben, daß *die Lokalisation der Carcinoide, auf der die Hypothese der Progonoblastome von Mathias beruht,*

nicht für diese Hypothese spricht. Demgegenüber gibt meine Auffassung gerade für die Lokalisation dieser Tumoren in jeder Hinsicht eine meines Erachtens hinreichende Erklärung. Um Wiederholungen zu vermeiden, verweise ich auf meine Originalarbeit.

Es wäre nur noch auf einiges einzugehen, was bei *Mathias* zur Mißdeutung meiner Arbeit Veranlassung gab. So behauptet *Mathias*, daß ich meine Theorie nur auf die Durchsicht einiger Präparatenserien stützte. Diese Behauptung muß ich als unzutreffend erklären. Ich habe meine Theorie nicht auf die Durchsicht von einigen Serien gebaut, sondern auf die „einem jeden Histologen geläufige Tatsache“, auf die Beobachtungen von *Keibel*, *Lewis* und *Thyng*, die auf die knospen- und perlartigen Wucherungen und Divertikelbildungen des embryonalen Darmes aufmerksam gemacht haben. Die Präparatenserien von *Grosser* zog ich nur als Unterstützung heran und da ich mich auch selbst davon überzeugen wollte, worauf ich meine Hypothese stellte.

Meine Behauptung „die zur Zeit der Absprengung in gewissem Sinne noch pluripotenten Zellen hätten vielleicht auch noch die Fähigkeit, sich zu spezifischem Drüsenepithel auszdifferenzieren . . .“ hält *Mathias* für eine vage Deduktion. Ich glaube, daß es ein allgemein anerkanntes Prinzip ist, daß je jünger und undifferenzierter ein Gewebe ist, um so pluripotenter seine Zellen seien. Und hier haben wir es ja mit einem solch unreifen Gewebe zu tun; der beste Beweis dafür ist, daß aus demselben Gewebe, mit der Knospenbildung fast gleichzeitig, sich auch andere, höher differenzierte Organe (Leber usw.) bilden. Übrigens huldigt *Mathias* demselben Prinzip, wenn er das akzessorische Pankreas, die Adenomyome und Carcinome aus dem Urankreas — wenn ich mich mit *Oppel* so ausdrücken darf — herleitet; nur führt er das Prinzip nicht in der Onto-, sondern Phylogenese durch. Ebenso wie ein Gewebe im Verlaufe von Jahrhunderten sich den an ihn gestellten Erfordernissen anzupassen vermag, so kann es erst recht im Verlaufe der Entwicklungsperiode des Einzelindividuums verschiedene Einwirkungen seiner Umgebung mit verschiedenen Erscheinungsformen beantworten. Hat doch vor kurzem *Kranichfeld* darauf hingewiesen, daß die von *Roux* festgestellten Gesetzmäßigkeiten sowohl für die onto- wie für die phylogenetische Entwicklung Geltung haben.

Dann behauptet *Mathias*, ich überginge es, „daß es die mannigfaltigsten Abstufungen vom Nebenpankreas zum organoiden Tumor gibt“. Wie wenig zutreffend auch diese Behauptung ist, beweist folgender Satz meiner Arbeit: „Jedenfalls wäre mit einer solchen Annahme die Verschiedenheit im Aufbaue solcher Tumoren verständlich.“

Ich kann auch die Behauptung, daß *Gerlach* zu ganz anderen Ergebnissen gekommen sei als ich, und daß seine Arbeit eine Widerlegung meiner Hypothese sei, nicht anerkennen. Das Wesentliche der Arbeit

Gerlachs ist, daß er die Carcinoide für keine Carcinome hält, sondern für Choristome, da es sich um „abgesprengte embryonale epitheliale Keime handelt“. Eine Idee, die nichts Neues bedeutet und mit der ich vollkommen in Einklang stehe (s. S. 399 meiner Arbeit).

Nur in einem Punkte bin ich mit *Gerlach* nicht einig, da ist aber *Gerlach* auch mit sich selbst nicht einig; er sagt nämlich: „Es wurde keine Metastasenbildung beobachtet — verstehe bei den Carcinoiden — mit Ausnahme von ganz seltenen Fällen, die unseres Erachtens eben nicht in unsere Gruppe gehören“. — Später sagt *Gerlach* wörtlich: „Trotzdem ist es natürlich nicht völlig ausgeschlossen, daß zuweilen ein kleines Carcinoid späterhin einmal carcinomatös wird, wie ja jeder benigne Tumor maligne werden kann.“ Der Widerspruch ist deutlich.

Daß Fälle mit Metastasenbildung eine Ausnahme bilden, geht aus meiner Arbeit unzweideutig hervor. Den kasuistischen Fall teilte ich ja auch nur deshalb mit, weil ich ihn eben für einen seltenen betrachtete.

Ich glaube wohl *Mathias* richtig verstanden zu haben, daß er den Gegensatz zwischen *Gerlach* und mir in diesem Punkte sieht. Dieser scheinbare Gegensatz dürfte mit letztem Satze *Gerlachs* ausgeglichen erscheinen. Wenn *Mathias* trotzdem daran festhält, daß es sich in meinem und vielleicht auch in den anderen Fällen — darüber enthält sich *Mathias* in seiner Arbeit einer Äußerung — nicht um eine metastatische Ausbreitung des carcinoiden Tumors, sondern um eine „primäre zerstreute Organanlage“ handelt, so möchte ich folgende Fragen stellen: 1. Wie sollen wir uns die primäre Organanlage im Lymphknoten vorstellen? Ich möchte hier aus dem histologischen Befund des von Metastasen durchsetzten Lymphknotens von meinem Fall nur folgende Stelle zitieren: „Gegen das erhaltengebliebene lymphadenoide Gewebe grenzen sich die Tumornester unscharf ab, indem stellenweise Tumorzellen und ganze Zellstränge in das lymphadenoide Gewebe eindringen.“ Ein Bild, das wir im allgemeinen als Infiltration bezeichnen würden.

2. Weshalb werden sowohl im Falle *Saltykow* wie in meinem gerade die regionären Lymphknoten befallen?

3. Ist der maligne Verlauf und die Kachexie, die in einigen Fällen vermerkt wird, auch die Folge der primär zerstreuten Organanlage?

Ich glaube annehmen zu können, daß *Mathias* mit der Arbeit *Schobers* sich einverstanden erklärt. Wenn er also mit *Schober* die Fälle *Ransom*, *Schmidt-Ewstratow* und *Versé* als echt metastasierende anerkennt, weshalb verweigert er diese Anerkennung meinem Falle? Ich möchte nur kurz darauf hinweisen, daß nach meiner Mitteilung im Pathologischen Institut von *Ghon* 2 weitere Fälle von *Oberndorferschen* Tumoren mit malignem Verlauf und Metastasenbildung beobachtet wurden, über die an anderer Stelle von *Gübitz* berichtet wurde (Virchows

Archiv 1923). Besonders bemerkenswert ist bei dem einen Fall von Appendixcarcinoid die Metastasierung in der Pleura.

Übrigens gibt ja auch *Mathias* zu, daß die Bestandteile des Carcinoids in maligne Wucherung übergehen können. Weshalb stellt er dann die Metastasenbildung in Abrede? Worin besteht dann der Gegensatz zwischen *Gerlach* und mir, worin die Widerlegung meiner Hypothese?

Ich glaube, daß es mir gelungen ist, einerseits die gegen mich geführten Argumente von *Mathias* zu entkräften, andererseits den Beweis zu führen, daß die *Lokalisation der carcinoiden Tumoren des Dünndarmes und der Appendix vorwiegend nicht der Ausbreitungsweise des phylogenetisch jungen Pankreas entspricht*. Damit wird das Kriterium des Progonoblastoms hinfällig. *Die Carcinoide sind also meines Erachtens keine Progonoblastome* — wenigstens die bisher bekannten Fälle —, so weit man sowohl bei der Aufstellung als bei der Negation einer Hypothese eine apodiktische Meinung äußern kann. Jedenfalls scheint mir die Auffassung der Carcinoide als Progonoblastome nicht jenen Anforderungen zu entsprechen, die wir an Hypothesen zu stellen gewöhnt sind.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Brockmann*, De pancreate piscium. Inaug.-Diss., Rostock 1846. — ²⁾ *Broman, Ivar*, Über die Phylogense der Bauchspeicheldrüse. Anat. Anz. **44**. 1913. — ³⁾ *Engel, D.*, Zur Genese der Darmcarcinoide. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **7**, 385. — ⁴⁾ *Göppert*, Die Entwicklung und das spätere Verhalten des Pankreas der Amphibien. Morph. Jahrb. **17**. 1891, und **20**. — ⁵⁾ *Hertwig, O.*, Handbuch der experimentellen und vergleichenden Entwicklungslehre. — ⁶⁾ *Kranichfeld, H.*, Die Geltung der von W. Roux und seiner Schule für die ontogenetische Entwicklung nachgewiesenen Gesetzmäßigkeiten auf dem Gebiete der phylogenetischen Entwicklung: Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik. Heft 31, S. 22. — ⁷⁾ *Laquesse*, Développement du pancréas chez les poissons osseux. Cpt. rend. et mém. de la soc. de biol. 1889, Nr. 41, IX. série, **1**, 341. — ⁸⁾ *Legouis*, Recherches sur les tubes de Weber et sur le pancréas des poissons osseux. Ann. des sciences naturelles. V. série, Zoologie. **17**. 1873. — ⁹⁾ *Mathias, E.*, Zur Lehre von den Progonoblastomen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**, 424. — ¹⁰⁾ *Oppel*, Ergebnisse der Anat. u. Entw. **13**. 1903. — Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. — ¹¹⁾ *Saltykov*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**.