

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn. — Direktor: Prof. Dr.
J. G. Mönckeberg.)

Die Heterotopien des ortsgehörigen Epithels im Bereich des Verdauungskanals.

Von
Privatdozent Dr. Arnold Lauche,
Assistent am Institut.

Mit 18 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. März 1924.)

Inhaltübersicht.

Vorbemerkungen (S. 39).

- A. Heterotopien auf erworbener Grundlage (S. 42).
 - 1. Die regeneratorischen Heterotopien (S. 42).
 - 2. Die hyperplasiogenen Heterotopien (S. 44).
- B. Heterotopien auf angeborener Grundlage (S. 49).
 - 1. Die atavistischen Heterotopien (S. 49).
 - 2. Die dysontogenetischen Heterotopien (S. 54).
 - a) Die embryonalen Epithelknospen (S. 56).
- I. Organoide:
 - b) Die „Adenomyome“ mit in den Darm mündenden Gängen (S. 61).
 - c) Die intramuralen „Adenome“ vom Darmdrüsentyt (S. 62).
 - d) Die kongenitalen Divertikel (S. 64).
 - e) Die myomatösen Divertikel (divertikuläre Myome) (S. 65).
 - f) Die unvollkommenen differenzierten akzessorischen Pankreasanlagen (S. 68).
 - g) Die vollkommen ausdifferenzierten akzessorischen Pankreasanlagen (S. 70).
 - h) Das Nebenpankreas an der Spitze eines kongenitalen Divertikels (S. 74).
- II. Chorista:
 - i) Die „Adenomyome“ ohne Verbindung mit dem Darmlumen (S. 75).
 - k) Die Cysten mit unvollkommen differenzierter Schleimhaut (S. 76).
 - l) Die Cysten mit vollkommen ausdifferenzierter Schleimhaut (S. 78).
 - m) Die Wucherungen aus „Ausführgängen“ und „Inseln“ (S. 79).
 - n) Die Wucherungen aus „Inseln“ (S. 79).
- III. Die „Basalzellwucherungen“ (Carcinoide, teilweise) (S. 80).

Zusammenfassung der Ergebnisse (S. 85).

Literaturverzeichnis (S. 86).

Vorbemerkungen.

Die vorliegende Arbeit stellt einen weiteren Beitrag zur Kenntnis der epithelialen Heterotopien dar und schließt sich damit an meine Arbeit³⁶⁾ über die extragenitalen Heterotopien vom Bau der Uterus-

schleimhaut an. Zur Abgrenzung des Gebietes, mit dem ich mich dieses Mal befassen will, seien einige einleitende Bemerkungen vorausgeschickt.

Unter *heterotopem Epithel* verstehe ich mit Lubarsch⁴⁴⁾ das Vorkommen von Epithel an Orten, wo es nicht hingehört. Dabei kann es sich einmal darum handeln, daß an sich *ortsgehöriges* Epithel an einer Stelle des betreffenden Organes liegt, an die überhaupt kein Epithel gehört, z. B. wenn Darmepithel in der Submucosa des Darms liegt. Andererseits kann ein *ortsfremdes* Epithel [*Schriddé*⁷⁷⁾] an einem Orte sich befinden, an den zwar Epithel gehört, aber ein anderes Epithel, z. B. Magenschleimhaut im Oesophagus. Von dieser zweiten Gruppe, den *ortsfremden* Epithelgeweben, soll hier nicht die Rede sein, sondern nur von den Heterotopien *ortsgehöriger* Epitheliens. Der Begriff der *Heterotopie* ist ein rein topographischer und keineswegs identisch mit dem Begriff *Atypie*, der eine morphologische Charakteränderung [*Kaufmann*²⁸⁾, I, S. 524] bezeichnet. In der Literatur werden vielfach diese beiden Begriffe durcheinander, synonym gebraucht. Das ist falsch und gibt fortgesetzt zu Mißverständnissen Veranlassung. *Atypische Epithelwucherungen* können heterotop sein oder nicht, Heterotopien können atypisch oder typisch gebaut sein. Für die Zugehörigkeit zu den hier zu behandelnden Bildungen soll lediglich die Heterotopie maßgebend sein. Unter den Heterotopien möchte ich hier nur diejenigen besprechen, die epithelialer Natur sind, gleichviel ob sie als angeboren oder erworben aufzufassen sind. Einen Unterschied zwischen *einfachen Heterotopien* und *heterotopen Epithelwucherungen* zu machen, halte ich mit Lubarsch für unzweckmäßig, da man oft beides nebeneinander finden kann.

Den Verdauungskanal will ich für die vorliegende Untersuchung vom Eingang in den Oesophagus bis zum After rechnen, also die Mundhöhle ausschließen, da ich aus ihrem Bereich kein genügendes eigenes Material sammeln konnte. Die Anhangsdrüsen, Leber und Pankreas sollen aus demselben Grunde nur gelegentlich mit berücksichtigt werden.

Wir finden im Verdauungskanal sowohl lumenwärts wie außen wie schließlich auch in der Wandung normalerweise epithiale Bildungen, innen die Schleimhaut mit ihren Drüsen, außen das Serosaepithel, in der Wand die Ganglienzellen. Sichere Heterotopien der Ganglienzellen oder sonstiger zum Nervensystem oder auch zum chromaffinen Gewebe gehöriger Elemente sind nicht bekannt. Neuerdings werden von einigen Autoren die sog. „Carcinoide“ als Heterotopien chromaffiner Zellen gedeutet, von ihnen soll im Zusammenhang mit der Besprechung des akzessorischen Pankreas die Rede sein. Zu den Heterotopien des Serosaepithels habe ich in meiner ersten Arbeit aus dem Bereich des Verdauungskanals die „Fibroadenomatose“ gezählt. Seit dem Erscheinen meiner Arbeit sind weitere Fälle von *Tobler*⁸⁶⁾ und *Petitpierre*⁶⁵⁾ mitgeteilt worden, die ebenfalls für eine Ableitung

dieser Wucherungen vom Serosaepithel eintreten*), *Tobler*, ohne meine Arbeit zu kennen, die später abgeschlossen wurde, *Petitpierre* mit ausdrücklichem Bezug auf sie. Da neue Gesichtspunkte in diesen Arbeiten nicht enthalten sind und die mitgeteilten Tatsachen sich in jeder Hinsicht in den Rahmen des von mir skizzierten Bildes der Darmwand-Fibroadenomatose einfügen, brauchte ich auf diese merkwürdigen Bildungen nicht nochmals zurückzukommen, wenn nicht durch die zahlreichen Untersuchungen von *Sampson*⁷³⁾ aus den Jahren 1921 bis 1923 eine ganz andere Entstehung dieser Wucherungen nachgewiesen wäre. Das Studium der in Deutschland schwer zugänglichen *Sampson*-schen Arbeiten, die der Autor mir freundlicherweise vollzählig über sandte, hat eine eingehende Überprüfung der von mir geäußerten Ansichten notwendig gemacht. Da hierbei aber andere Bildungen, abseits vom Verdauungskanal, die Hauptrolle spielen, muß ich die Erörterung dieser Fragen einer besonderen Arbeit überlassen. Hier sei nur hervorgehoben, daß ich mich den Ausführungen *Sampsons* durchaus anschließen muß, nach denen die *intraperitonealen* Wucherungen vom Bau der Uterusschleimhaut auf eine Autoimplantation von Endometrium zurückzuführen sind. Bezuglich dieser Auffassung muß ich auf meine besondere Bearbeitung verweisen³⁷⁾. Es ist also die Fibroadenomatose der Darmwand keine heterotópe Wucherung der Serosaepitheli en und gehört somit auch nicht in den Bereich der vorliegenden Untersuchung. Sonstige Heterotopien des Serosaepithels habe ich nicht gefunden, so daß in dieser Arbeit lediglich von den Heterotopien zu berichten sein wird, die ihren Ausgang von der Schleimhaut nehmen.

Im Bereich des Verdauungskanals ist durch die *Muscularis mucosae* eine sehr deutliche und scharfe Grenze der Schleimhaut gegen die tieferen Wandschichten gegeben. Jede Überschreitung dieser Grenze durch epitheliale Gebilde der Schleimhaut ist als Heterotopie aufzufassen. Eine Ausnahme bilden nur die Brunnerschen Drüsen im Duodenum, die normalerweise in der Submucosa liegen. Ein heterotópes Tiefenwachstum ist nur da möglich, wo sich Lücken oder Defekte in der *Muscularis mucosae* finden. Solche Lücken sind stets an der Stelle der Lymphfollikel im Dickdarm und im Bereich der Peyer-schen Haufen im Dünndarm vorhanden. Weiter bilden die Durchtrittsstellen der Gefäße Stellen vermindernden Widerstandes. Drittens können sehr ausgedehnte Defekte in der *Muscularis mucosae* infolge geschwüriger Entzündungsprozesse entstehen, und schließlich kennen wir Störungen im Bau der *Muscularis mucosae*, welche sich im Laufe der Ontogenese ausgebildet haben. Die einzige schon normalerweise vorhandene Lückenbildung ist die erstgenannte. Man könnte demnach mit

*) Siehe auch die soeben erschienenen Arbeiten von *Suzuki*, *R. Meyer* und *de Josselin* in Bd. 250 dieses Archivs, auf die ich an anderer Stelle eingehen werde.

*Orth*⁶⁴⁾ die Heterotopien im Bereich der Lymphfollikel den übrigen gegenüberstellen. Da es sich beim Tiefertreten von Drüsen im Bereich der lymphatischen Apparate, wie wir noch sehen werden, um ein Wiederauftreten phylogenetisch früherer Stadien handelt, ist es berechtigt, mit *Orth* von atavistischen Heterotopien zu sprechen. Die Durchtrittsstellen der Gefäße sind im unveränderten Darm so eng, daß sie keinen Raum für tieferwachsende Drüsen bieten. Sie müssen erst erweitert werden. Hieraus ergibt sich, daß die zweite und selbstverständlich auch die dritte Art von Lückenbildung erworben ist. Die vierte Gruppe dagegen verdankt, wie die erste, angeborenen Bauverhältnissen ihre Entstehung, diesmal sind jedoch Vorgänge in der Ontogenese maßgebend. Man kann also Gruppe 1 und 4 als Heterotopien auf angeborener Grundlage den Heterotopien auf erworbener Grundlage gegenüberstellen und kommt so zu folgender Einteilung, deren Berechtigung und Bezeichnung im einzelnen noch weiter begründet werden soll:

A. Heterotopien auf erworbener Grundlage:

1. regeneratorische Heterotopien,
2. hyperplasiogene Heterotopien.

B. Heterotopien auf angeborener Grundlage:

1. atavistische Heterotopien,
2. dysontogenetische Heterotopien.

Ich habe bei der Reihenfolge der Besprechung die erworbenen Heterotopien den angeborenen vorangestellt, weil sich an die Behandlung der angeborenen Heterotopien eine Erörterung der akzessorischen Pankreasanlagen und einiger anderer Gewebsmißbildungen anschließen soll, die eine Weiterentwicklung der einfachen dysontogenetischen Heterotopie darstellen, die somit gleich den angeborenen Divertikeln und gewissen Cystenbildungen mit zu den dysontogenetischen Heterotopien im weiteren Sinne gerechnet werden müssen. Die Besprechung dieser Bildungen, die einem verhältnismäßig großen Raum einnimmt, würde bei einer anderen Anordnung des Stoffes den Zusammenhang zu sehr unterbrechen.

Wir beginnen demnach mit der Besprechung der

A. Heterotopien auf erworbener Grundlage.

1. Die regeneratorischen Heterotopien.

Als regeneratorische Heterotopien möchte ich diejenigen bezeichnen, welche dadurch zustande kommen, daß epitheliale Bildungen von den Rändern geschwüriger Prozesse her seitlich unter die noch unversehrte Schleimhaut herunterwachsen, wie es in Abb. 1 bei einem tuberkulösen Darmgeschwür dargestellt ist. In seinem Bestreben, den Geschwürsgrund wieder mit einer Epithelschicht zu überkleiden, dringt das sich regenerierende Epithel in die Buchten und Spalten unter den über-

hängenden Geschwürsrändern vor und gelangt so oft bis weit unter die Schleimhaut. Ist längere Zeit nach dem völligen Abheilen des Geschwüres verstrichen, z. B. bei der Ruhr, so kann man mehr oder weniger typische Drüsenbildung in der Submucosa antreffen, deren Entstehung erst klar wird, wenn man die oft weit seitlich liegenden Lücken der Muscularis mucosae findet, die nicht durch Regeneration wieder geschlossen werden.

Regeneratorische Heterotopien finden sich gelegentlich bei allen geschwürigen Prozessen, am häufigsten bei der Tuberkulose [Richter⁷¹) u. a.] und bei Magengeschwüren [Hauser^{22, 23}), Konjetzny⁸) u. a.], aber

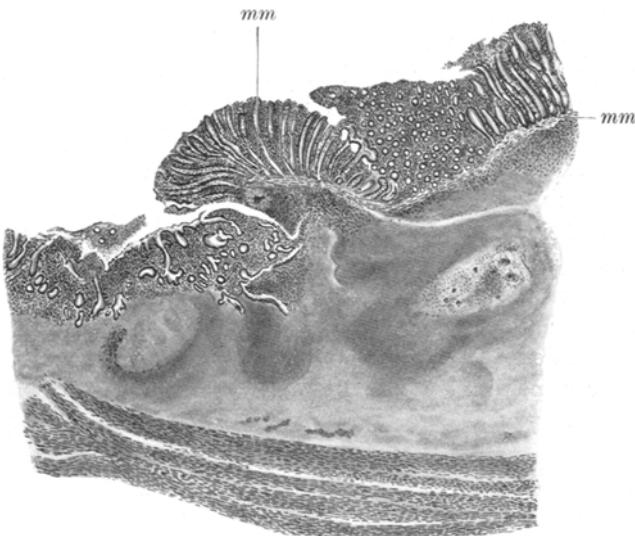


Abb. 1. Regeneratorische Heterotopie. Tuberkulöses Darmulcus. *mm* = Muscularis mucosae. (Die Submucosa ist nicht ganz ausgezeichnet.)

auch bei chronischer Ruhr [Orth⁶⁴), Beitzke⁸), Löhlein^{40, 41}) u. a.] und anderen mit Ulcusbildung einhergehenden Entzündungen. Es ist wohl allgemein anerkannt, daß sie, wenn auch selten sicher nachweisbar, eine Rolle bei der Entstehung carcinomatöser Wucherungen spielen. Besonders verdächtig sind in dieser Hinsicht die *atypischen* Heterotopien. Die *Atypie* der epithelialen Bildungen scheint das wesentlichere Moment zu sein, während die heterotope Lage an sich nicht so sehr von Bedeutung ist, wie man es früher geglaubt hatte. Da sich nun bei der regeneratorischen Heterotopie sehr oft atypische Formationen bilden, ist die Bedeutung dieser Gruppe für die Carcinomentwicklung recht groß, größer als bei den anderen Gruppen heterotoper Epithelwucherungen, wie wir sehen werden. Am häufigsten finden sich atypische Epithelwucherungen, mögen sie nun heterotop sein oder nicht, beim chro-

nischen Magenulcus, während am Darm auch die heterotopen Drüsenvbildung meist typischen, regelmäßigen Bau aufweisen (Abb. 1). Vielleicht hängt diese Tatsache damit zusammen, daß im Magen die Regeneration oftmals gestört, das Regenerat wieder vernichtet und nochmals neugebildet wird, während die Regeneration im Darm meist einen ungestörten Ablauf nehmen kann. Demgemäß beobachtet man auch im Magen viel häufiger Ulcuscarcinome als im Darm, wo nur wenige sichere Fälle bekannt sind [Herzog^{23 b}]. Ein beträchtlicher Teil der Darmcarcinome stammt dagegen von Polypen ab, deren Epithel nicht heterotop, aber oftmals atypisch gebaut ist. *Weitgehend* atypische Heterotopien sind wohl stets als Carcinom anzusprechen. Da nun zwischen typischen und atypischen Wucherungen keine scharfe Grenze ist, wird es immer Grenzfälle geben, deren Beurteilung hinsichtlich ihres carcinomatösen Charakters eine Sache der persönlichen Auffassung und der Erfahrung bleiben muß, solange wir keine sichereren Kriterien für eine Tumorzelle haben. Der Nachweis des destruierenden Wachstums läßt uns in Grenzfällen fast stets im Stich.

Da ich keine eigenen Beobachtungen machen konnte, welche neue Gesichtspunkte ergeben hätten, mag es mit diesen mehr allgemeinen Erörterungen sein Bewenden haben. Es lag mir vor allem daran, die Bezeichnung regeneratorische Heterotopie zu begründen und die größere Wichtigkeit der Atypie gegenüber der Heterotopie für die Beurteilung etwaigen carcinomatösen Charakters einer regeneratorischen Heterotopie zu betonen.

2. Die hyperplasiogenen Heterotopien.

Während der Bildung der regeneratorischen Heterotopien stets eine Defektbildung in der Muscularis mucosae vorausgeht, finden sich die nun zu besprechenden Heterotopien unter einer nicht nachweisbar veränderten Muscularis mucosae. Wir finden hier auch nicht seitlich der Heterotopien geschwürige Prozesse oder Narben von solchen, wir können vielmehr, besonders bei Untersuchung in Serienschnitten, meist eine direkte Verbindung der heterotopen Drüsen mit den Drüsen der darüber gelegenen Schleimhaut nachweisen (Abb. 2). Es handelt sich bei dieser Gruppe um ein Tiefertreten von meist ziemlich regelmäßig gebauten Drüsen durch die erweiterten Durchtrittsstellen der Gefäße durch die Muscularis mucosae. In der Submucosa können sich die Drüsen gelegentlich nach den Seiten recht erheblich ausbreiten, behalten aber auch dann meist ihren typischen Bau bei, zeigen nur häufig cystische Erweiterungen.

Die Literatur über diese Heterotopien ist nicht sehr umfangreich. Zuerst hat wohl Nauwerck⁵⁹) auf sie aufmerksam gemacht, dann haben besonders Lubarsch⁴⁴) und Konjetzny^{3, 33, 34}) mehrfach auf ihre Bedeutung hingewiesen. Außer mehr gelegentlichen Bemerkungen von

*Orth*⁶⁴⁾, *Schmincke*⁷⁶⁾ u. a. finden sich weitere Mitteilungen bei *Hallas*²⁰⁾, *Preusse*⁶⁷⁾, *Beitzke*⁷⁾, *Moskowicz*⁵⁶⁾ und *Chuma*¹²⁾). Aus allen genannten Untersuchungen geht übereinstimmend hervor, daß sich diese Form der Heterotopie nur im mittleren und höheren Alter findet. Bei Kindern ist sie bisher noch nicht beobachtet, auch wenn besonders danach gefahndet wurde [*Lubarsch*⁴⁴⁾, *Chuma*¹²⁾]. Weiter ergibt sich, daß sie sich fast nur im Magen und nur sehr selten im Darm [*Orth*⁶⁴⁾, *Löhlein*⁴¹⁾] findet. Die Beobachtungen im Darm, die ich um keine eigenen Fälle vermehren kann, scheinen mir überdies nicht über jeden Zweifel erhaben, so daß ich mich im folgenden nur mit den Beobachtungen im Magen befassen werde. Überwiegend ist ihr Vorkommen aus chronisch entzündeten Mägen beschrieben. *Beitzke*⁷⁾ fand sie jedoch auch in Mägen, die nicht als entzündet angesprochen werden konnten, und setzt sie in Parallele zu den so häufigen Grenzüberschreitungen der Uterusschleimhaut, für die auch nicht mehr so allgemein eine entzündliche Genese angenommen wird, wie es bis vor kurzem noch der Fall war. So spricht z. B. *R. R. Meyer*⁵⁵⁾, der die entzündliche Genese der „Adenomyosis“ sehr energisch vertreten hatte, neuerdings von „Adenomyohyperplasie“. Ich habe ein heterotopes Tiefenwachstum von Magendrüsen in 8 Fällen beobachtet, über die ich kurz berichten kann, da sie nichts Neues bieten, Es handelte sich stets um ältere Individuen (51—65 Jahre). Meist waren entzündliche Veränderungen in den Mägen gleichzeitig nachweisbar. Dreimal bestand an einer anderen Stelle ein chronisches Ulcus, 3 mal ein Carcinom und chronische Gastritis und 2 mal eine Hyperplasie der Schleimhaut, von der Art, wie sie *Beitzke*⁷⁾ beschreibt, bei der eine entzündliche Entstehung wenigstens nicht nachweisbar ist.

Stärkere Veränderungen in den tieferen Schleimhautschichten, in der Muscularis mucosae und in der Submucosa, waren an den Stellen, an denen sich die Heterotopien fanden, nicht zu bemerken. In einem Falle handelte es sich um einen in der Submucosa liegenden Absceß, der anscheinend von der Schleimhaut her, an welche er heranreichte, epithelialisiert worden war. Aber neben dem Absceß fanden sich auch Stellen, die denen der anderen Fälle entsprachen, so daß ich auch diesen Fall hier mit aufführe. Ein Zusammenhang mit den Drüsen der Schleimhaut war in allen Fällen nachweisbar. Stets drangen die Drüsen an solchen Stellen durch die Muscularis mucosae, an denen diese von Gefäßen durchbrochen wurde (Abb. 2). Zweimal fand ich nur ein Eindringen bis in die Muscularis mucosae, in den anderen Fällen fanden sich auch in der Submucosa drüsige Bildungen, teils cystisch erweitert, meist aber, wie in Abb. 2 dargestellt, in einer an Schweißdrüsen erinnernden aufgeknäuelten Anordnung. Die Drüsen waren stets ganz regelmäßig gebaut, mit kubischen Zellen in einschichtiger Lage ausgekleidet. Alle Drüsen zeigten eine gewisse „Entdifferenzierung“

des Epithels, indem keine Haupt- und Belegzellen zu unterscheiden waren, sondern alle Epithelien dieselbe, den „indifferennten Epithelien“ *Moscowiczs* gleichende Form, aufwiesen, wie dies auch *Hallas* und *Beitzke* hervorheben. *Lubarsch* und *Chuma* fanden dagegen auch spezifische Drüsenzellen, Fundusdrüsenzellen, wenn die Drüsen vom Fundus ausgingen, saumtragende Epithelien und Panethsche Zellen, wenn sie von Darminseln im Magen ihren Ausgang nahmen (Fall 2 von *Chuma*).

Überblickt man die bisherigen Befunde, so ist ganz zweifellos ein Überwiegen des höheren Alters und der chronisch entzündeten Mägen

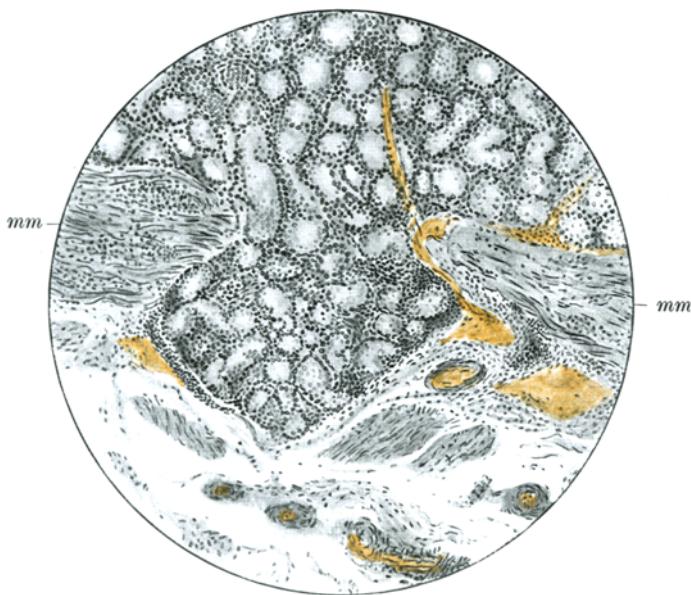


Abb. 2. Hyperplasiogene Heterotopie der Magenschleimhaut. *mm* = *Muscularis mucosae*. Die Gefäße sind gelb gehalten.

festzustellen, wodurch die Anschaugung, es handele sich bei diesen Heterotopien stets um entzündlich bedingte Wucherungen, gestützt zu werden scheint. Auch die Ergebnisse der experimentellen Arbeit *Haga*¹⁹⁾ könnte man für diese Auffassung heranziehen. *Haga* fand nach Einspritzen von Sudanöl mit und ohne andere Zusätze an vielen Stellen der Magenschleimhaut bei Kaninchen heterotope Drüsenvucherungen, die den hier besprochenen durchaus gleichen. Ich sehe ab von den Epithelialisierungen der von ihm erzeugten Abscesse und den Heterotopien, die durch die Stichkanäle hindurch eingetreten waren, sondern möchte nur auf die Wucherungen eingehen, die *Haga* unabhängig von solchen Verletzungen der *Muscularis mucosa* fand. Nach seinen Be-

funden nimmt er an, daß an manchen Stellen das Epithel von der Schleimhautseite serosawärts, an anderen Stellen aber auch von der Submucosa her schleimhautwärts gewachsen sei. Als Ausgangsmaterial für die letzte Gruppe sieht er durch die Spritze verschleppte Epithelien an, die infolge ihrer abnormen Lagerung ihren Charakter verändert hätten und nun „etwas bösartig“ geworden wären und deshalb bei ihrem weiteren Wachstum in der wenig Platz bietenden (?) Submucosa durch die Muscularis mucosae nach oben durchbrächen, statt sie nur vorzuwölben, wie es normale Epithelien in einem solchen Fall nur tun würden. „Die benachbarte Schleimhaut an der Lumenseite des Magens nimmt anscheinend an dieser Charakterveränderung teil, da sie auch durch die Muscularis mucosae nach außen wächst. In solcher Weise ließe sich vielleicht das Zustandekommen einer atypischen Wucherung am Magen erklären.“ Ich habe mich weder durch die Beschreibung noch durch die Abbildungen *Hagas* davon überzeugen können, daß diese Schlüsse zur Erklärung der beobachteten Heterotopien notwendig wären. Die Heterotopien scheinen mir vielmehr stets von der Schleimhautseite her serosawärts durch präformierte Lücken (erweiterte Gefäßdurchtrittsstellen) stattgefunden zu haben und lassen keine Atypie, somit auch keine nachweisbare „Charakteränderung“ erkennen. (*Haga* gebraucht „Atypie“ und „Heterotopie“ in gleichem Sinne, was zwar vielfach üblich, aber, wie eingangs bereits betont, falsch ist.) Ich muß nach der Beschreibung und den Abbildungen *Hagas* annehmen, daß die durch die Injektionen hervorgerufene starke Schleimhautwucherung das Tiefenwachstum der Drüsen bewirkt hat. Die sich in den tieferen Schichten der Schleimhaut vermehrenden Drüsenzellen stehen unter ziemlichem Druck und werden, sozusagen wie durch Düsen, durch die Lücken der Muscularis mucosae gepreßt. Den Eindruck, daß es sich bei der Entstehung der Heterotopie um ein passives Hineingezerrtwerden von der Submucosa aus in die Tiefe handelt, wie es *Lubarsch* und *Chuma* auffassen, habe ich an meinen Präparaten niemals gewinnen können. Ich habe vielmehr stets den Eindruck gehabt, daß sich die Drüsen durch Druck von oben in die Lücken der Muscularis mucosae hineinzwängen und sich dann in der lockeren Submucosa ausbreiten oder aber auch aufknäueln, etwa wie aus einer Tube gepreßter Farbe (Abb. 2). In gleicher Weise deute ich auch die ganz ähnlichen Bilder von *Hallas*. *Lubarsch*⁴⁴⁾ nimmt für die neben seinen heterotopen Drüsen gelegentlich liegenden Lymphfollikel ebenfalls eine Verlagerung aus der Schleimhaut an. Mit *Orth*⁶⁴⁾ möchte ich hier eher an eine Neubildung an Ort und Stelle denken. Vielleicht sind die Unterschiede in der Deutung dadurch bedingt, daß es sich in manchen von *Lubarschs* Fällen um regeneratorische Heterotopien handelt, die meist, wenn nicht immer, mit starken Entzündungsscheinungen in der Submucosa

einhergehen, während die reinen Fälle der hier behandelten Gruppe keinerlei Entzündung in der Submucosa erkennen lassen. Nur bei Vorhandensein narbig schrumpfender Entzündungsprozesse in der Tiefe ist ja überhaupt ein Hinabgezogenwerden von Teilen der Schleimhaut denkbar.

Beitzkes Vergleich dieser Heterotopien mit der „Endometritis proliferans“ scheint mir sehr glücklich zu sein, nur halte ich diese Veränderung des Endometriums nicht für eine Entzündung und möchte auch die gleichartigen Vorgänge an der Magenschleimhaut nicht als entzündlich bezeichnen. Wie im Uterus mögen häufig entzündliche Prozesse den Boden für das Tiefertreten der Drüsen vorbereiten, aber wie im Uterus müssen wir für eine ganze Reihe von Fällen annehmen, daß auch ohne vorausgegangene Entzündungen die Lockerung des Gewebes z. B. im Alter oder bei Stauungen genügt, um bei hyperplastischen Wucherungen der Schleimhaut, deren Wesen vielfach noch ganz unklar ist, ein Tiefenwachstum zu ermöglichen. Die Vorbereitung des Bodens mag also auf verschiedene Weise zustande kommen, das Tiefenwachstum selbst ist aber stets die Folge von Hyperplasien der Schleimhaut, deren Natur noch unklar ist. Da also das Vorhandensein einer hypertrophischen und hyperplastischen Schleimhaut die gemeinsame Vorbedingung für das Zustandekommen dieser Gruppe von Heterotopien ist, möchte ich sie als *hyperplasiogene Heterotopien* den regeneratorischen gegenüberstellen.

Daß diese Abgrenzung nicht allein theoretischen Wert hat, mögen einige Worte über die Bedeutung der hyperplasiogenen Heterotopien für die Carcinomgenese dartun. Ich habe bereits im ersten Abschnitt dieser Arbeit betont, daß nicht so sehr die Heterotopie, sondern vielmehr die Atypie eines Epithels für die etwaige Umwandlung in eine carcinomatöse Wucherung mir von Bedeutung zu sein scheint. Wenn wir nun feststellen können, daß die hyperplasiogenen Heterotopien fast stets ganz regelmäßigen Bau aufweisen, manchmal sogar sehr weitgehende Differenzierungen zeigen, so spricht das m. A. sehr dafür, daß diese Gruppe im Gegensatz zu den regeneratorischen Heterotopien eine nur geringe Bedeutung für die Carcinomgenese haben wird. Wir sehen ja auch aus den wesensgleichen Wucherungen der Uterusschleimhaut trotz viel hochgradigeren Tiefenwachstums keine Carcinome sich entwickeln; im Uterus dringen die Drüsen oft bis an die Serosa vor, im Magen ist die Muscularis mucosae eine so schwer zu überwindende Grenzschicht, daß ausgedehnte Wucherungen nicht zustande kommen, und auch von Darm sind sie nicht bekannt. Ein Fall von *R. Meyer*⁵⁴⁾, der immer wieder als Beispiel angeführt wird, gehört nicht hierher, sondern ist als „Fibroadenomatosis“ aufzufassen, wie ich bereits in meiner ersten Arbeit ausgeführt habe. *R. Meyer* hat sich, nach brieflicher Mitteilung*), meiner Deutung seines Falles durchaus angeschlossen.

*) Und in seiner neuesten Arbeit, dieses Archiv Bd. 250.

B. Heteropien auf angeborener Grundlage.

1. Die atavistischen Heterotopien.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Heterotopien findet das Tiefenwachstum des Epithels bei der nun zu behandelnden Gruppe an Stellen statt, welche schon normalerweise keine Muscularis mucosae aufweisen: im Bereich der lymphatischen Apparate des Darmes, soweit sie teils in der Schleimhaut, teils in der Submucosa liegen. Während die Solitärfollikel im Magen und im Dünndarm *innerhalb* der Schleimhaut gelegen sind und somit für die hier zu besprechenden Heterotopien nicht in Frage kommen, dehnen sich die Peyerschen Haufen und die Solitärfollikel des Dickdarms und der Appendix bis in die Submucosa aus und stellen eine nur mit dem lockeren lymphatischen Gewebe ausgefüllte Einbruchspforte für die Darmdrüsen in die Submucosa dar.

Ein solches Eindringen von Darmdrüsen in die Follikel ist schon lange bekannt. Es wurde zuerst von *Woodward*⁹²⁾ bei der Ruhr beschrieben und von *Kelsch*³⁰⁾, ebenfalls bei der Ruhr, zuerst klar abgebildet. In Deutschland hat *Orth*⁶³⁾ zuerst auf diese Bildungen aufmerksam gemacht, und im Anschluß an seine Demonstration entspann sich ein längerer Streit über die Frage, ob es sich bei diesen Heterotopien um Bildungen handele, die nur in erkrankten Därmern zur Beobachtung kämen, oder ob sie auch in gesunden Schleimhäuten zu finden wären. Heute wissen wir, daß sie angeboren vorkommen [*R. Meyer*⁵³⁾, ältere Feten], daß sie, allerdings nicht häufig, im Kindesalter [*R. Meyer*⁵³⁾, *Lubarsch*⁴⁴⁾] und bei Erwachsenen [*Orth*^{63, 64)}, *Schultze*⁸⁰⁾, *Aschoff*⁴⁾, *Kaufmann*²⁸⁾, *Löhlein*^{40, 41)}] gefunden werden, ohne daß ein Anhalt für eine bestehende oder abgelaufene Entzündung gegeben wäre. Am häufigsten sind derartige Beobachtungen im Dickdarm gemacht worden, nach *Löhlein*⁴¹⁾ kann man sie dort sogar in $\frac{1}{3}$ aller Fälle finden. *Lubarsch*⁴⁴⁾ fand sie im normalen Darm nur in der Appendix; auch *Plaut*⁶⁶⁾ beschrieb noch kürzlich eine Beobachtung von dieser Stelle. Sehr viel häufiger und im einzelnen Fall viel zahlreicher trifft man diese Heterotopien in entzündeten Därmern, besonders bei der Ruhr [*Woodward*⁹²⁾, *Cornil*¹³⁾, *Kelsch*³⁰⁾, *Orth*⁶⁴⁾, *Schultze*⁸⁰⁾, *Löhlein*^{40, 41)}, *Beitzke*⁸⁾].

Nun hat man ganz dieselben Bildungen bei den verschiedensten Tieren, Vögeln [*Truthahn*, *Smith*⁸²⁾, *Haushuhn*, *Muthmann*⁵⁷⁾] und Säugetieren [*Echidna*, *Klaatsch*³¹⁾, *Schwein*, *Schuhmann*⁸¹⁾, *Klein*³²⁾, *Ossler*⁶²⁾, *Lunghetti*⁴⁶⁾, *Florence*¹⁷⁾ u. a., *Pferd*, *Kuh*, *Katze*, *Meerschwein*, *Schaf*, *Ratte* — Zusammenstellung bei *Oppel*⁶¹⁾] gefunden, und zwar sowohl in normalen Därmern, wie bei Erkrankungen [*Schweinetypus*, *Klein*, *Ossler*; *Amoebiasis* des Schweines, *Th. Smith*⁸²⁾, *Enteritis* des Truthahns (*Th. Smith*)]. Auch bei Tierembryonen sind sie beobachtet [*Pferd*, *Kuh*, *Schaf* — *Retterer*⁷⁰⁾, *Schwein*, *Ratte* — *Lewis* und *Thyng*³⁸⁾].

Von besonderem Interesse ist ihr Vorhandensein bei Affen [Orang-Utan, Gorilla, Schimpanse, Makakus, *Ceropithecus* — *Schultze*⁷⁹].

Die weite Verbreitung im Tierreich ist durch den allen gemeinsamen Bauplan des Darms erklärbar. Auch bei den erwähnten Tieren fehlt an der Stelle der lymphatischen Apparate die *Muscularis mucosae* und, wie beim Menschen, kommt es gelegentlich, teils angeboren, teils erst erworben, zu den beschriebenen Heterotopien. Da nun *Klaatsch*³¹) gefunden hat, daß bei der Echidna, einem sehr tief stehenden Säugetier, der Befund von Drüsen in den lymphatischen Apparaten der normale Zustand ist, schließt er daraus, daß dieses Verhalten den ursprünglichen Bauplan darstellt. Man kann demnach mit *Orth*⁶⁴) das Auftreten von Drüsen in dem lymphatischen Gewebe beim Menschen und den höheren Säugetieren überhaupt als einen Rückschlag in den ursprünglichen Zustand ansehen und hier einmal mit Recht von atavistischen Bildungen sprechen. Im allgemeinen wird dem Atavismus in der Pathologie eine viel zu große Bedeutung beigelegt. Es ist deshalb wohl angebracht, die Berechtigung der Bezeichnung „atavistische Heterotopien“ etwas eingehender zu begründen.

Unter Atavismus verstehen wir einen Rückschlag in Zustände, die bei den Vorfahren die Norm bildeten. In der Pathologie handelt es sich fast stets um Rückschläge in die tierische Vorfahrenreihe des Menschen. *Mathias*⁵¹) hat den Begriff des Atavismus analysiert und ihn in einzelne Unterformen zerlegt. Ich brauche hier auf seine diesbezüglichen Ausführungen nicht näher zurückzukommen, möchte nur eine Seite dieser Frage betonen, auf die er nicht eingegangen ist. Es wird nicht nur das Wiederauftreten von Organen oder Organteilen, sondern auch ihr *Fehlen* als Atavismus aufgefaßt. So erklärt z. B. *Schriddé*⁷⁸) das Fehlen der Appendix, *Askanazy*⁶) das Fehlen der Gallenblase als Atavismus. Von vergleichend anatomischer Seite [z. B. *Muthmann*⁵⁷] ist bereits früher darauf hingewiesen, daß es sehr mißlich, wenn nicht überhaupt unzulässig ist, Aplasien als Atavismen aufzufassen. Voraussetzung für eine solche Auffassung ist nämlich eine „wellenförmige“ Entwicklung der betreffenden Organe, da es sich um phylogenetisch sehr alte Besitztümer der Tierreihe handelt. Man müßte also eine Entwicklung in der Form annehmen, daß ein zunächst gut ausgebildetes Organ schwindet, um dann wieder aufzutreten, sonst kann man ein sekundäres Fehlen nicht als Atavismus erklären. Nun ist theoretisch die Möglichkeit einer derartig „wellenförmigen“ Entwicklung zwar zuzugeben, wenn man aber in einem bestimmten Fall eine Aplasie als Rückschlag erklären will, muß man sicher wissen, daß eine solche Entwicklungsart für das betreffende Organ tatsächlich angenommen werden darf, sonst kann man schließlich alles als Atavismus deuten. Da wir nun die Vorfahrenreihe des Menschen nur in ganz großen Zügen

mit einiger Wahrscheinlichkeit kennen, kommt praktisch heute eine Erklärung von Aplasien als Atavismen nicht in Betracht. Hinweise auf die Verhältnisse bei *höheren* Säugetieren haben für die Beweisführung in diesen Fällen gar keine Berechtigung, denn das können wir heute schon mit Sicherheit sagen, daß die heutigen *höheren* Säuger *nicht* in die Vorfahrenreihe des Menschen hineingehören. Vergleiche sind höchstens zulässig mit den *niederen* Affen und den niedrigst stehenden Säugern. Macht man sich die Mühe, einmal zusammenzustellen, welche Tiere alle herangezogen worden sind, um abnorme Befunde beim Menschen als Atavismen deuten zu können, so bekommt man einen zoologischen Garten zusammen, der an Reichhaltigkeit nichts zu wünschen übrig läßt. Von den Kloaken- und Beuteltieren an über die Walfische bis zu den höchsten Spitzen der Säugetierwelt ist wohl jede Ordnung vertreten. Je tiefer die Tiere stehen, um so mehr Berechtigung hat ihr Aufenthalt in diesem Tierpark; ganz widerspruchslös geduldet werden dürften von den Säugern wohl nur die Kloakentiere.

Mit diesen Bemerkungen will ich keineswegs den hohen Wert vergleichend anatomischer Hinweise herabsetzen, im Gegenteil, ich halte sie für außerordentlich wertvoll und begrüßenswert, man darf sie nur nicht zur Konstruktion von Atavismen mißbrauchen. In dieser Beziehung muß mit der größten Kritik vorgegangen werden, soll der Begriff des Atavismus nicht mit Recht noch mehr in Mißkredit kommen, als er es, vor allem bei Nichtpathologen, schon ist. Da ich später bei der Besprechung des Nebenpankreas noch einmal auf diese Frage zurückkommen muß, will ich auf die Gefahr, welche der Prognombegriff von *Mathias*⁵¹⁾ in dieser Beziehung in sich birgt, erst dann zu sprechen kommen. Hier sollte vor allem gezeigt werden, daß für die Beurteilung und Bezeichnung einer abnormen Bildung als Atavismus der strengste Maßstab angelegt werden muß.

Für unseren Fall, die „atavistischen Heterotopien“, läßt sich wohl feststellen, daß er diesen Anforderungen entspricht. Mit *Orth* greife ich zurück auf die Bauverhältnisse bei der Echidna, dem Ameisenigel, also dem tiefststehenden Säugetier, welches ein Mittelding zwischen Reptil und Säuger darstellt. Hier haben wir nach *Klaatsch* stets ein Eindringen von Darmdrüsen in die Ansammlungen von lymphatischem Gewebe; diesen Zustand kann man demnach mit ziemlicher Berechtigung als den ursprünglichen Bauplan ansehen. Finden wir nun beim Menschen und bei vielen Tieren ein gelegentliches Tiefertreten von Darmdrüsen im Bereich der lymphatischen Apparate, so kann man diesen Befund sowohl bei den Tieren wie beim Menschen als Atavismus auffassen. Bei beiden Tieren wie Menschen, ist in dem gleichen Bauplan des Darms die Vorbedingung, das Fehlen der *Muscularis mucosae* im Bereich der größeren Lymphknoten, gegeben.

Nun müssen wir annehmen, daß ein Teil der Heterotopien im Bereich der Follikel als erworben anzusehen ist. Dürfen wir diese auch als „atavistische Heterotopien“ bezeichnen? Streng genommen nicht. Wenn ich sie trotzdem hier mit aufführe und nicht abtrenne, so geschieht es deshalb, weil es sich hier im Prinzip um den gleichen Vorgang handelt. Das Tiefertreten der Drüsen bei Entzündungsprozessen kann im Bereich der Follikel stattfinden, weil der uralte Bauplan des Darms es gestattet. Es ist hier nur sozusagen die Auslösung des atavistischen Wachstums in eine spätere Zeit verlegt worden. Es läßt sich auch im Einzelfall gar nicht entscheiden, ob eine angeborene oder erworbene Heterotopie vorliegt, und so wäre die theoretisch zufordernde Trennung praktisch doch nicht durchführbar.

Ich selbst konnte in 6 Fällen Heterotopien im Bereich der lymphatischen Apparate beobachten; 5 betreffen den Dickdarm, einer einen Payerschen Haufen.

Fall 1. 6 Monate alter Knabe mit geschwüriger Enteritis, wandständigen Thromben im Herzen, interstitiellem Emphysem und allgemeiner Atrophie. S. 258, 1922. Histologisch ausgedehnte Geschwüre der Dickdarmschleimhaut und starke entzündliche Infiltration der dazwischen gelegenen Abschnitte. Zahlreiche Drüsen sind basalwärts kugelig aufgetrieben und dadurch von flaschenförmiger Gestalt. An zwei Stellen findet sich ein Eindringen verzweigter, ziemlich regelmäßig gebauter Drüsen in Solitärfollikel. Am Grunde sind die Drüsen durch eine Schicht lymphatischen Gewebes von dem Bindegewebe der Submucosa getrennt. Die Submucosa zeigt in der Umgebung der Heterotopien geringe rundzellige Infiltration, die aber nicht stärker ist als an anderen Stellen.

Fall 2. 9 Jahre altes Mädchen mit ausgedehnter Tuberkulose des Dünndarms, Lungentuberkulose und Miliartuberkulose. Im Dickdarm sehr zahlreiche Trichcephalen, die meist noch fest an der Schleimhaut haften. S. 325, 1921, Prof. W. Fischer. Mikroskopisch (Abb. 3) fanden sich in vielen Follikeln eingewucherte Drüsen, oft in 2—3 nebeneinanderliegenden gleicherweise. Diese Drüsen zeigten ganz regelmäßigen Bau, waren leicht erweitert und wiesen nur selten an der Basis eine Gabelung in zwei kurze Äste auf. Die Schleimhaut zeigte entzündliche Veränderungen nur an den Stellen, an denen die Parasiten saßen. Die ganze Submucosa wies dagegen eine starke ödematóse Auflockerung auf, ebenso auch die Subserosa, deren Epithelbelag vielfach in Fetzen abgelöst und flach getroffen zu erkennen war. Entzündliche Zellinfiltration war auch in den tieferen Schichten der Darmwand nicht zu finden.

Fall 3. 37 Jahre alte Frau mit Fibroadenomatose des Sigmoideums. Der Darmbefund wurde von mir in diesem Archiv Bd. 243, S. 301ff. eingehend beschrieben. Auf S. 306 dort findet sich eine Abbildung der heterotopen Darmdrüsen (Abb. 5). Sie treten hier im Bereich eines Follikels sehr tief in die Submucosa herunter, sind aber an der Basis noch von einer ziemlich dicken Schicht lymphatischen Gewebes umgeben.

Fall 4. Erwachsener Mann, Soldat. Material von Prof. P. Prym. Akute Ruhr. Dicht neben einem nekrotischen Schleimhautbezirk, aber noch in intakter Schleimhaut gelegen, treten einige typisch gebaute Drüsen in einen Follikel. Sie sind nicht erweitert und zeigen denselben Bau wie in den drei vorherigen Fällen. Gefäße der Submucosa stark gefüllt, sonst in der Submucosa in der Umgebung der

Heterotopie keine Veränderungen. An dem untersuchten Stück ist dies die einzige Heterotopie.

Fall 5. 67jährige Frau. Rectumcarcinom. 2 mm neben dem Rand des Carcinoms findet sich ein Einwachsen der Darmdrüsen in einen Lymphfollikel. Die heterotopen Drüsen zeigen keine Abweichungen von den übrigen Darmdrüsen, sind nicht einmal erweitert; gegen die Submucosa sind sie allseitig noch von lymphatischem Gewebe abgeschlossen. In der Submucosa reichen Carcinomstränge bis nahe an den Follikel heran.

Dieser Fall legt die Frage nahe, ob irgendeine Beziehung zwischen den Heterotopien und der Carcinomentwicklung besteht. *Schultze*^{79, 80)}, der auch zweimal in der Nähe eines Carcinoms diese Heterotopien

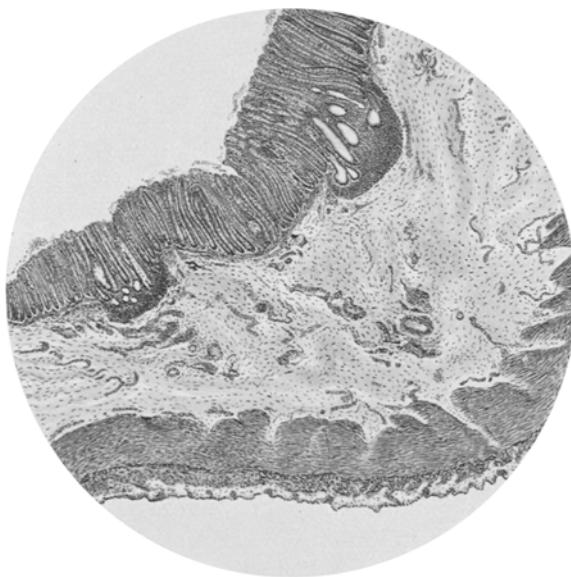


Abb. 3. Atavistische Heterotopie in zwei nebeneinander gelegenen Lymphknoten des Dickdarms bei 9jährigem Mädchen.

beobachten konnte, fand keinen Anhalt für das Entstehen des Carcinoms aus der Heterotopie. Die heterotope Wucherung, aus der das Carcinom entstanden sein könnte, müßte bei der Carcinomentwicklung in diesem aufgegangen sein, kann also nicht mehr zur Beantwortung der Frage herangezogen werden. Man könnte nur dann auf eine Entstehung von Carcinomen aus den Heterotopien schließen, wenn in Carcinom enthaltenen Därmen die Heterotopien besonders häufig gefunden würden, und wenn man gelegentlich in den Heterotopien verdächtige Wucherungen finde. Beides ist nicht der Fall. Die heterotopen Drüsen zeigen im Gegenteil stets einen sehr regelmäßigen Bau und sind gegen die Submucosa in reinen Fällen (die nicht mit entzündlichen Prozessen kombiniert sind) stets von einer beträchtlichen Lage lymphatischen Gewebes

abgeschlossen. Ein Eindringen in das Bindegewebe der Submucosa selbst, wie wir es in den beiden ersten Gruppen von Heterotopien fanden, ist hier nicht zu beobachten. Ich möchte also mit *Orth*⁶⁴⁾ glauben, daß eine häufigere Beziehung zwischen der hier behandelten Form der Heterotopien und Carcinom von vornherein auszuschließen ist. *Orth* kommt zu dieser Auffassung durch die Beachtung der Tatsache, daß die große Häufigkeit der Heterotopien und ihre große Zahl im Einzelfall in keinem Verhältnis stehe zu der Zahl der Dickdarmcarcinome. Ich möchte den Hauptwert auf die Tatsache legen, daß die Wucherungen stets einen so regelmäßigen Bau zeigen und nie in das Bindegewebe der Submucosa eindringen, sondern nur in dem lymphatischen Gewebe sich ausdehnen.

Fall 6. Kind, Alter nicht mehr feststellbar. Pneumonie, Schwellung der lymphatischen Apparate des Darmes, besonders der Peyerischen Haufen. Histologisch findet sich ein ausgedehntes Eindringen der Darmdrüsen in das lymphatische Gewebe der Peyerischen Haufen. Die Gefäße der Submucosa und des lymphatischen Gewebes sind stark hyperämisch. Sonstige Veränderungen fehlen an den untersuchten Stellen des Darmes.

In der Literatur fand ich keine Angaben über Heterotopien im Bereich der Peyerischen Haufen. Soweit die Angaben der Anatomen ein Urteil gestatten, sind beim Menschen normalerweise innerhalb der Haufen keine Drüsen vorhanden [Lehrbücher von *Rauber-Kopsch*, *Sobotta*⁸³⁾, *Schaffer*⁷⁵⁾, *Stöhr*⁸⁴⁾]; eigene Kontrolluntersuchungen hatten ebenfalls ein negatives Resultat.

2. Die dysontogenetischen Heterotopien.

In diesem Kapitel will ich den Versuch machen, die „Adenomyome“ des Darmes, die intramuralen „Adenome“ vom Darmdrüsentypus, die kongenitalen Divertikel, weiterhin die akzessorischen Pankreasanlagen, die „divertikulären Myome“, schließlich die sog. „Carcinoide“ und in der Darmwand gelegene Cystenbildungen unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt zu betrachten. Ich will untersuchen, ob es nicht heute schon möglich ist, alle diese Bildungen, die größtenteils als angeborene Störungen des geweblichen Aufbaues bereits anerkannt sind, unter Verwertung des embryologischen und experimentell entwicklungs geschichtlichen Tatsachenmaterials dem Verständnis in befriedigender Weise näher zu bringen, als es bisher der Fall war. Die Literatur über das Gebiet ist fast unübersehbar, und doch haben die Ergebnisse aller der zahlreichen Untersuchungen zu keiner Einigung unter den verschiedenen Auffassungen geführt. Ich habe nun bei dem Studium dieser Bildungen im Laufe der letzten 4 Jahre die Überzeugung gewonnen, daß eine gemeinsame Auffassung, welche die verschiedenen Ansichten vereinigt und mit den tatsächlichen Befunden gut übereinstimmt, gewonnen werden kann, ohne daß der Spekulation eine zu große

Rolle eingeräumt werden muß. Durch das stete Entgegenkommen meines verehrten Chefs, Herrn Prof. Dr. *Mönckebergs*, und die Freundlichkeit von Herrn Prof. *P. Prym* hatte ich Gelegenheit, ein recht großes und mannigfältiges Material selbst untersuchen zu können. Herrn Prof. *P. Prym* verdanke ich einige ganz besonders wertvolle Präparate, die manche Lücken in der Kenntnis ausfüllen und als Übergangs- und Kombinationsformen sehr erwünschte Beweise für die Einheitlichkeit des Ausgangsmaterials darstellen.

Beim Studium der Literatur fiel mir vor allem auf, wie wenig bisher die Ergebnisse der Embryologie und der experimentellen Entwicklungslehre zur Klärung von Störungen der Embryonalentwicklung gerade auf dem hier zu behandelnden Gebiet von pathologischer Seite herangezogen worden sind. Die Embryologen haben hier vielfach schon seit längerer Zeit Erklärungen gegeben, die, als auf Beobachtungen fußend und von zuständigster Seite geäußert, wohl den größten Anspruch auf Beachtung machen dürften. Erst in neuester Zeit hat sich *Engel*^{15, 16)} bewußt auf das Gebiet der Embryologie begeben, um hier nachgewiesene spezielle Unterlagen zu benutzen. Andeutungen mehr oder weniger *allgemeiner* Natur finden sich natürlich auch sonst vielfach in der Literatur; diese hier anzuführen, ist ganz unmöglich. Nur gelegentlich werde ich darauf hinweisen können. Ich betone deshalb ausdrücklich, daß ich nicht den Anspruch darauf erheben kann und will, „als erster“ die Zusammenhänge in dieser Weise „erkannt zu haben“ [*Mathias*⁵¹⁾]. Mir liegt hier lediglich daran, großenteils schon von anderen erkannte Beziehungen zu vertiefen und ganz bestimmte Vorgänge im Verlaufe der Entwicklung zur Klärung bestimmter Differenzierungen mehr, als es bisher üblich war, heranzuziehen. Einige der zu besprechenden Wucherungen, z. B. die „divertikulären Myome“, sind meines Wissens noch nicht unter dem hier gegebenen Gesichtspunkt betrachtet worden. Das soll aber nicht der Anlaß zur Betonung von Prioritätsansprüchen sein, sondern nur veranlassen, meine abweichende Meinung etwas eingehender zu begründen. Wenn man in den folgenden Ausführungen also manche Literaturhinweise vermißt, so bitte ich es nicht immer als Zeichen mangelhafter Literaturstudiums aufzufassen. Die Klarheit und vor allem auch die heutige Zeit verbietet breite Ausführungen. Die unberechtigte und in der Form befremdende Kritik, welche *Mathias*⁵¹⁾ der *Engelschen*¹⁵⁾ Arbeit hat zuteil werden lassen, veranlaßt mich vor allem zu diesen Vorbemerkungen. (Zur Richtigstellung dieser Kritik siehe die weitere Arbeit von *Engel*¹⁶⁾, aus der das Unberechtigte von *Mathias*, Ausführungen ohne weiteres hervorgeht.)

In Form eines Schemas habe ich in Abb. 4 dargestellt, in welcher Weise man sich eine Vorstellung von dem Zusammenhang der oben aufgezählten Bildungen machen kann. Ich werde nun an Hand dieses

Schemas die einzelnen Wucherungen der Reihe nach besprechen und vor allem bisher unklare Verhältnisse eingehender behandeln, schon Bekanntes oder an anderer Stelle von anderen schon Ausgeführtes nur ganz kurz anführen.

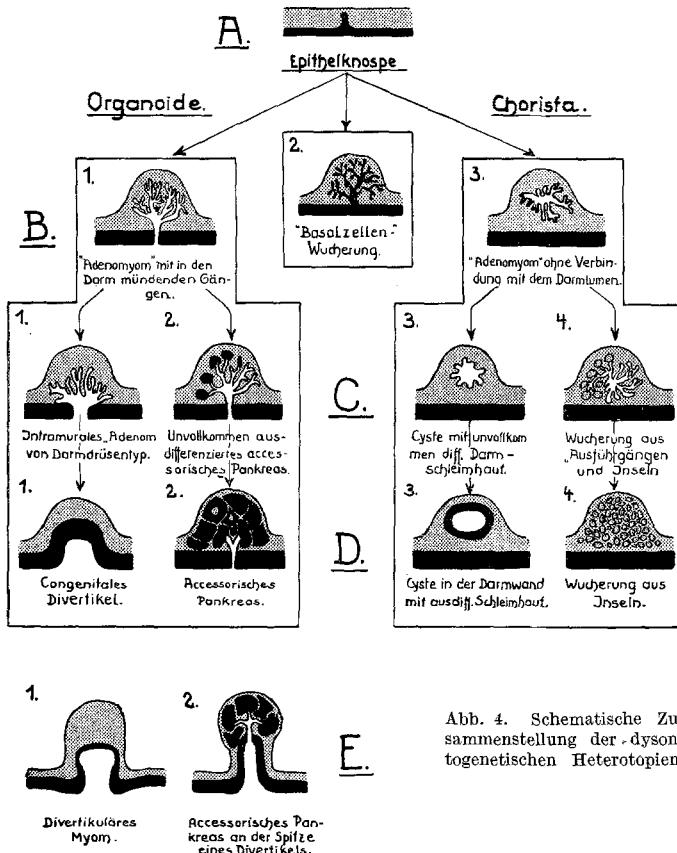


Abb. 4. Schematische Zusammenstellung der dysontogenetischen Heterotopien.

Nach dem Vorgang von *Lewis*²⁹⁾ und *Engel* gehe ich aus von den

a) embryonalen Epithelknospen [A*]).

Wegen der grundlegenden Bedeutung dieser Gebilde für die ganzen folgenden Anschauungen halte ich es für notwendig, die auf sie bezüglichen Stellen aus dem Handbuch der Entwicklungsgeschichte von *Keibel* und *Mall*²⁸⁾ wörtlich zu zitieren. Es werden dann Wiederholungen gespart; außerdem ist die Darstellung dort erschöpfend und doch kurz.

²⁹⁾ Die in Klammer gesetzten Buchstaben beziehen sich auf die Bezeichnung im Schema (Abb. 4).

S. 371. *Vakuolen (Divertikel) im Jejunum und Ileum.* — Das Lumen des caudaleren Teiles des Dünndarms wird niemals in der Art wie beim Duodenum aufgeteilt, doch enthält sein Epithel zerstreute Vakuolen, die sich in sehr charakteristischer Weise entwickeln. Diese Vakuolen kommen hauptsächlich in dem Teil des Darms vor, der im Nabelstrang liegt, und man findet sie entlang der konvexen Seite der Darmschlingen, gegenüber dem Mesenterialansatz.

Bei einem Embryo von 4,5 mm Länge fanden sich drei solcher Bildungen, alle in der Nähe der Umbiegungsstelle der primären Darmschleife; bei einem Embryo von 16 mm Länge konnten sieben gezählt werden, und bei einem von 22,8 mm Länge waren 32 vorhanden.

Die Anlagen der Darmvakuolen werden zuerst durch eine konzentrische Anordnung der basalen Kerne kenntlich und sind in diesem Stadium als Knospen oder Perlen beschrieben worden. Im Zentrum einer solchen Knospe findet man oft eine kleine Höhle (Abb. 281 A). In späteren Stadien steht diese Höhle in Verbindung mit dem Darmlumen, und die Knospe bewirkt basal eine knopfförmige Hervorragung (Abb. 281 B). Diese Auswüchse zeigen oft einen etwas eingeschnürten Hals, und der erweiterte Teil kann asymmetrisch werden und sich entlang dem Darm in aboraler Richtung ausdehnen*). So zeigt Abb. 281 C einen aboralen Schnitt durch das in B dargestellte Divertikel. 4 der 32 Divertikel des 22,8 mm langen Embryos dehnen sich so aboralwärts aus. Eines der Divertikel, das länger als all die anderen ist, dehnt sich lateralwärts derart aus, daß seine Spitze das dichte Mesenchym der Muscularis*) durchbohrt (Abb. 281 D). Gewöhnlich stehen sie in enger Beziehung zur Epithelschicht und verursachen keine Störungen im Verlauf der Ringmuskulatur. Bei älteren Embryonen (Abb. 281 E und F) machen die Epithelfalten das Auffinden der Divertikel schwieriger. Es ist wahrscheinlich, daß manche von ihnen durch Ausweitung ihres Halses in die allgemeine Epithelschicht aufgenommen werden, andere jedoch bewahren ihre Selbständigkeit. Ein solches wurde von F. P. Johnson bei einem 134 mm langen Foetus — in einem Stadium, in dem die Zotten gut entwickelt und die Darmdrüsen gebildet sind — gefunden und modelliert (Abb. 282). Einige Drüsen münden an der Basis des Divertikels. Rundum ist das Mesenschym dicht und läßt die Bildung von lymphatischem Gewebe voraussehen. Es ist dies offenbar der älteste Foetus, bei dem eine solche Bildung gefunden wurde; von dem Vorkommen solcher Divertikel nach der Geburt ist nichts bekannt. (Siehe jedoch S. 71 der vorliegenden Arbeit.)

Keibel (1905), *Lewis* und *Thyng* (1908) haben die Divertikel unabhängig voneinander beschrieben. *Keibel* beschreibt zwei Stadien in ihrer Entwicklung (Knospen und Divertikel) und bildet sie ab; er erwähnt ihr Vorkommen bei mehreren Säugern und beim Menschen. *Lewis* und *Thyng* beschreiben ähnliche Bildungen, rechnen zu ihnen aber gewisse kompaktere Knospen, welche sich in dem caudalen Teil des Duodenums, hauptsächlich an seiner *dorsalen**) Wand, befinden. Sehr häufig fanden sich solche beim Schwein. Bei einem 18,1 mm langen menschlichen Embryo liegen zwei derartige Knospen an der dorsalen Wand des Darms, dort, wo dieser sich ventralwärts wendet, um in den Nabelstrang einzutreten. *Lewis* und *Thyng* vergleichen diese Divertikel mit einigermaßen ähnlichen Bildungen, welche sich an anderen Epithelröhren finden, so am *Gallengang der Säuger**) und am Dickdarm der Amphibien. Es scheint sich um lokalisierte Zentren von Zellwucherung zu handeln, welche entweder in den tieferen Schichten des Darmepithels entstehen, oder die dadurch zustande kommen, daß in Teilung begriffene Zellen des inneren Lagers nach außen verlagert werden. Die Zellteilung scheint sich nämlich auf die innere Zellschicht und die *Diverticula**) zu beschränken, doch erfordert ihre Verteilung weitere Untersuchung. *Elze* (1909) sagt, daß man zwischen den

*) Von mir hervorgehoben.

dorsalen Divertikeln des oberen Darmgebietes und den ventralen, welche später und weiter caudal entstehen, streng unterscheiden sollte. Er erwähnt zuerst das typische caudal gerichtete Wachstum, das sich bei den ventralen Divertikeln findet. Wahrscheinlich sind die Vakuolen des Oesophagus, des Magens, des Duodenums und des Darms miteinander vergleichbare Gebilde.

S. 380. *Lewis* und *Thyng* haben die Ansicht ausgesprochen, daß die beim Embryo beobachteten Divertikel vielleicht die des Erwachsenen entstehen lassen könnten. Auf Abb. 285 ist ihre Zeichnung nach dem Modell eines Duodenaldivertikels bei einem 13,6 mm langen Embryo neben eine Skizze von *Jackson* gestellt, welche ein großes, 3,5 cm tiefes Divertikel eines 50jährigen Mannes darstellt (*Jackson* 1908); die Übereinstimmung der Lage ist auffallend. Es ist möglich, daß manche Duodenaldivertikel kongenital sind, obwohl bis jetzt offenbar noch kein Fall beim Neugeborenen beschrieben ist (*Fischer* 1901).

S. 423. Die akzessorischen Pankreasanlagen entwickeln sich aus weiterwachsenden Epithelknospen, wie solche in der Magenwand eines 19 mm langen Embryos beobachtet worden sind. Ähnliche Knospen haben *Lewis* und *Thyng* (1908) ent-

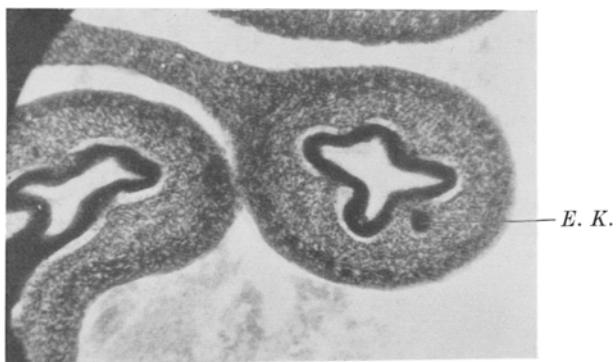


Abb. 5. Embryonale Epithelknospe (E. K.) in Dünndarmschlinge bei 29,5 mm langem menschlichen Embryo.

lang dem Darm von Schweineembryonen von 10—20 mm Länge gefunden, aber nicht bei menschlichen Embryonen; gewöhnlich lösen sie sich ab und degenerieren. Möglicherweise entwickeln sich akzessorische Pankreasanlagen manchmal in Beziehung zu den in einem früheren Abschnitt (S. 380) besprochenen Darmdivertikeln.

Weiteres Material wird von *Engel*¹⁵⁾ selbst beigebracht, der die gleichen Epithelknospen aus dem Dünndarm eines 30,3 mm langen Embryos abbildet. In meiner Sammlung fand ich bei einem 29,5 mm langen Embryo ebenfalls solche Knospen in den im Nabelbruch liegenden Darmschlingen. In Abb. 5 gebe ich die Photographie einer völlig vom Darmepithel losgelösten Knospe. Andere, welche zunächst dasselbe Bild darbieten, erweisen sich bei Verfolgung der Serie als Kuppen von Divertikeln, wie es auch bei *Engels* Präparat der Fall war.

Unter Benutzung der Angaben von *Rietz*⁹⁾ stelle ich hier kurz die bisherigen Beobachtungen von Epithelknospen und -divertikeln zusammen:

Tierart	Länge in mm	Untersucher
Mensch	4	Bremer
„	13,6—32	Lewis und Thyng
„	10	Keibel und Elze
„	10—20	Rietz
„	16—134	Johnson
„	30,3	Engel (Grosser)
„	29,5	Lauche
Affen	—	Keibel, Elze
Halbaffen (verschiedene)	—	Elze
Tarsius (Maki)	—	Keibel, Elze
Lobodon (Robbe)	13—82	Broman und Rietz
Leptonychotes (Robbe)	23—32	Broman und Rietz
Pferd	23	Rietz
Reh	—	Keibel, Elze
Schaf	24,1	Lewis und Thyng
Schwein	5,5—32	Lewis u. Thyng, Elze, Rietz
Katze	10,7	Thyng
Mustela (Marder)	14,5	Rietz
Kaninchen	5—29	Lewis und Thyng, Rietz
Sciurus (Eichhörnchen)	9,5	Rietz
Talpa (Maulwurf)	9—11	Rietz

An der von *Lewis* und *Engel* betonten Häufigkeit derartiger Bildungen ist demnach kein Zweifel, und der von *Mathias*⁵¹⁾ erhobene Vorwurf, *Engel* stütze seine „sehr gewagten Deduktionen“ nur auf die Durchsicht einiger Präparatenserien *Grossers*, hätte bei „genügend eingehendem“ Studium der kritisierten Arbeit nicht erhoben werden dürfen.

Ausgehend von diesen sehr häufigen und in verschiedenster Form und Ausbildung gefundenen Epithelknospen scheint es mir möglich, alle oben genannten Bildungen dem Verständnis näher zu bringen. Es sind nur einige Voraussetzungen notwendig, die sich als allgemein anerkanntes Ergebnis der experimentellen Embryologie gut begründet erweisen, um sich ein Bild davon zu machen, warum sich in dem einen Falle das eine, in dem anderen Falle ein anderes Endresultat aus der Entwicklung des gleichen Ausgangsmaterials ergibt.

Diese Voraussetzungen seien kurz aufgeführt.

Erstens müssen wir voraussetzen daß das Epithel der Knospen die Fähigkeit hat, sich nach verschiedenen *Richtungen* zu differenzieren. Diese Voraussetzung ist keine „recht gewagte Deduktion“, sondern, wie *Engel* mit vollem Recht schon betont hat, eine ganz allgemein anerkannte Annahme, zu deren Begründung keine weiteren Worte notwendig sind.

Zweitens müssen wir voraussetzen, daß die tatsächlich eingeschlagene Differenzierungsrichtung abhängig ist von dem „Milieu“, der Umwelt, in der das Epithel sich befindet. Hier ist es von größter Bedeutung, ob der Zusammenhang mit dem Entoderm gewahrt bleibt oder nicht,

ob die Knospe ein Lumen hat oder eine solide Zellmasse darstellt, und wie weit sie in die Darmwand hineinreicht. In jedem Falle werden besondere Umwelteinflüsse sich ergeben, die einmal mehr denjenigen gleichen, denen das Darmepithel normalerweise ausgesetzt ist, ein anderes Mal mehr denjenigen, denen das Epithel ausgesetzt ist, welches sich (deshalb) zu Pankreasgewebe differenziert usf. Auf Einzelheiten werde ich jeweils noch zurückkommen. Hier sei nur betont, daß wir mit Recht der Umwelt den größten Einfluß auf die Differenzierungsrichtung zu schreiben dürfen. Beispiele hierfür anzuführen, erübrigt sich ebenfalls.

Die dritte und letzte Voraussetzung ist die, daß auch unter sonst gleichen *topographischen* Verhältnissen nicht jede Knospe sich gleich *weit* entwickelt. Der *Grad* der erreichten Differenzierung ist von Umständen abhängig, die wir noch nicht in der gleichen klaren Weise übersehen, wie bei den bisher genannten Voraussetzungen. Wir wissen nicht, weshalb sich die eine Knospe schon frühe völlig zurückbildet, die andere sich z. B. in der Richtung einer Pankreasanlage nur unvollkommen ausdifferenziert, die dritte schließlich zu einer vollkommen ausdifferenzierten Pankreasanlage wird usf. Vielleicht ist der Zeitpunkt der Abschnürung, vielleicht die Menge des vorhandenen Zellmaterials von Bedeutung, vielleicht auch, wenn ich mich so ausdrücken darf, die Menge der in ihr steckenden Wachstumsenergie. *Hier* ist vielleicht auch erlaubt, auf phylogenetische Beziehungen zurückzutreifen, in der Annahme, daß eine Knospenbildung größere Aussicht hat, eine gewisse Differenzierungshöhe zu erreichen, wenn sie sich an einer Stelle befindet, an der in der Vorfahrenreihe einmal normalerweise eine Organbildung vom Entoderm ausgegangen ist. Auf diese Frage werde ich bei der Besprechung des akzessorischen Pankreas noch zurückkommen.

Wenn ich es nun versuche, die einzelnen oben genannten Bildungen unter Berücksichtigung der eben aufgeführten Voraussetzungen in bestimmte Beziehungen zueinander zu bringen, so bin ich mir sehr wohl bewußt, daß ich hiermit keine „*Erklärung*“ der Wucherungen geben kann. Ich glaube jedoch, daß wir sie uns auf diese Weise *verständlicher* machen können. Es mag sehr wohl sein, daß sich die eine oder andere Wucherung später einmal vielleicht besser an einer anderen Stelle einordnen lassen wird. Auf *Einzelheiten* soll es hier nicht ankommen, sondern *auf das Prinzip, alle diese Bildungen als verschiedene Endstadien einer verschieden gerichteten Entwicklung desselben Ausgangsmaterials anzusehen*. Vor allem bedeutet die Zerlegung der „Carcinoide“ in „Basalzellenwucherungen“ und in Bildungen, die aus „Inseln“ bestehen, einen Versuch, den Tatsachen gerecht zu werden.

Wir haben als sehr bedeutsam für die weitere Entwicklung der Epithelknospe angesehen, ob sie ein Lumen hat [B 1 u. 3*]), oder ob sie

*) siehe Abb. 4.

solide ist (B 2), weiter, ob sie in Verbindung mit dem Därmolumen bleibt (B 1) oder sich vollkommen von ihm ablöst (B 3). Bleibt ständig eine Verbindung bestehen, so erhalten wir Bildungen, die ich mit *Trappe*⁸⁷⁾ als *Organoiden* bezeichnen möchte, wird die Verbindung gelöst, so können wir die entstehenden Wucherungen (B 3) mit *Albrecht* als *Chorista* bezeichnen. Von den soliden Wucherungen wollen wir zunächst absehen und uns der Besprechung der Reihe der Organoiden zuwenden.

Bleibt das Epithel in den Bildungen auf einer sehr tiefen Stufe der Differenzierung stehen, so bietet es das mikroskopische Bild der „Ausführgänge“ dar. Wir nennen die Bildungen, welche zeitlebens auf diesem Stadium stehen bleiben



Abb. 6. „Adenomyom“ mit in den Darm mündenden Gängen.

b) „Adenomyome“ mit in den Darm mündenden Gängen (B₁).

Als Beispiel einer derartigen Wucherung diene ein Fall, den ich in Abb. 6 wiedergebe.

Es handelt sich um eine 46jährige Frau. S. 227. 1920. Klinische Diagnose: Akuter Erregungszustand, plötzlicher Tod. Anatomische Diagnose: Adipositas, relative Insuffizienz des Herzens, Blutungen in die serösen Hämäte.

Im *Ileum*, 20 cm oberhalb der Klappe fand ich einen etwa kirschgroßen derben Tumor, der von intakter Schleimhaut überzogen war. Auf der Kuppe ließ er mit Lupenvergrößerung einige kleine Öffnungen erkennen. Die histologische Untersuchung ergab den in Abb. 6 dargestellten Befund: Die Wucherung liegt in der Submucosa und besteht aus mehreren, durch Bindegewebe abgegrenzten Feldern aus glatter Muskulatur und verzweigten Drüsen. Die Schleimhaut zieht intakt über den Tumor, die *Muscularis mucosae* geht in die Muskulatur der Wucherung über. Die drüsigen Kanäle münden an der Oberfläche *in das Darm-*

lumen, sie stehen untereinander in Verbindung und sind von ganz regelmäßigm, einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet.

In der Literatur finden sich hierhergehörige Bildungen beschrieben u. a. von *Thorel*⁸⁵), *Trappe*⁸⁷) und *Versé*⁸⁸). Stets bildet die glatte Muskulatur einen wesentlichen Anteil der Gewebsmißbildung. Ihre Wucherung ist auf den Einfluß der drüsigen Gebilde auf das undifferenzierte Mesenchym zu beziehen.

Findet nun eine Weiterdifferenzierung der epithelialen Anteile statt, so kann sie nach 2 verschiedenen Richtungen verlaufen, nach der Richtung der Darmdrüsen und nach der Richtung des Pankreasgewebes. Erfolgt sie in der erstgenannten Richtung, so erhalten wir die

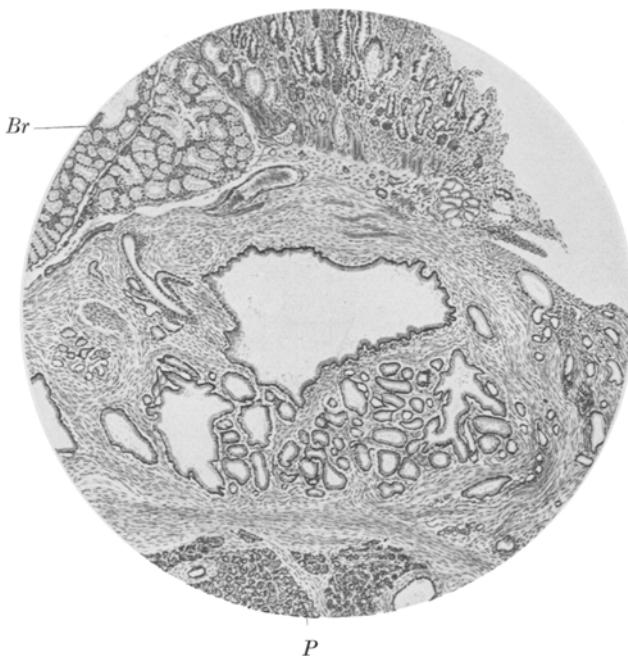


Abb. 7. Intramurales „Adenom“ des Duodenum. *Br* = Brunnersche Drüsen; *P* = Pankreasgewebe in den tieferen Teilen.

c) *intramurales „Adenom“ vom Darmdrüsentyp (C 1).*

Als Beispiel einer solchen Wucherung kann ich einen Fall aufführen den ich Herrn Prof. *P. Prym* verdanke (Abb. 7 u. 8). Wie sich aus der Beschreibung ergeben wird, handelt es sich hier um keinen reinen Fall, sondern um eine Kombination mit einem akzessorischen Pankreas. Gerade dieser Befund erscheint mir aber besonders wertvoll, da er die Entstehung sowohl von darmdrüsigen wie von pankreasartigen Bildungen aus demselben Ausgangsmaterial beweist.

48jähriger Mann. Klinische Diagnose: Progressive Paralyse, Hg-Vergiftung. Anatomische Diagnose: Pachymeningitis membranacea, Atrophie des Stirnhirns, sackförmige Bronchiektasen mit Bronchialstein, braune Atrophie des Herzens und der Leber. Colitis acuta. S. 96, 1922. Obduktion: Prof. P. Prym. Etwas oberhalb der Papille liegt ein etwa haselnußgroßer Tumor in der Submucosa des Duodenums. Die histologische Untersuchung ergibt ein sehr buntes Bild. Die ganze Wucherung zerfällt in mehrere Abteilungen, die durch breite Bündel glatter Muskulatur zusammengehalten werden. Die Muskulatur steht sowohl mit der Muscularis mucosae wie auch mit der Ringmuskulatur in Zusammenhang. In einer Ausdehnung von etwa 1 cm fehlt die Schleimhaut über der Spitze des Tumors und ist ersetzt durch eine flache Einsenkung, an deren Oberfläche zahlreiche weite Drüsengänge münden. Das Oberflächenepithel ist nur stellenweise erhalten und



Abb. 8. Tiefere Teile aus derselben Wucherung wie in Abb. 7. Pankreasartiges Gewebe, unvollkommen ausdifferenziert.

besteht aus einer einschichtigen Lage von Zylinderzellen, welche allmählich in die zuerst flache Duodenalschleimhaut übergehen. Die der Oberfläche zunächst gelegenen Bezirke zeigen den in Abb. 7 dargestellten Bau. Sie setzen sich zusammen aus weiten, cystischen Gängen und darmdrüsenartigen Bildungen mit verhältnismäßig weitem Lumen. Dazwischen befindet sich glatte Muskulatur und Bindegewebe. Je tiefer wir in die Darmwand hineingelangen, um so mehr gewinnen die Kanäle das Aussehen von „Ausführgängen“, wie wir sie von den „Adenomyomen“ her kennen. Diese Ausführgänge sind umgeben von Drüsengläppchen, welche den Bau von nicht ganz ausdifferenziertem Pankreasgewebe zeigen (Abb. 8a). Einige solcher Läppchen erinnern an den Bau mancher Mammatumoren (Abb. 8b). Nach der Tiefe zu ist die ganze Wucherung durch die Längsmuskulatur scharf von dem darunterliegenden Pankreas abgeschlossen.

Aus dem Bau, vor allem den topographischen Verhältnissen dieser Wucherung und dem Studium ähnlicher Bildungen, wie sie z. B. von Carbone¹⁰⁾ (Fall 1) und Magnus-Alsleben⁴⁷⁾ (Fall 5) beschrieben worden

sind, muß man schließen, daß es sich hier um eine von der Oberfläche der Schleimhaut ausgehende Mißbildung handelt, die teilweise den Bau der Darmdrüsen, teilweise den des Pankreas nachahmt. Ich stelle mir vor, daß Darmdrüsen dann gebildet werden, wenn die als Ausgangsmaterial anzusprechende Epithelknospe ziemlich flach und mit weitem Lumen versehen ist. Dann wird das „Milieu“ demjenigen der normalen Schleimhaut wenigstens an der Oberfläche weitgehend ähnlich sein. In der Tiefe dagegen gleicht die Umwelt mehr derjenigen, die normalerweise zur Differenzierung in der Richtung des Pankreasgewebes führt.

Durch den oben beschriebenen Fall scheint mir die genetische Zusammengehörigkeit der „Adenome“ vom Darmdrüsentyt mit dem akzessorischen Pankreas bewiesen zu sein. Man muß also diese „Adenome“ von demselben Ausgangsmaterial ableiten, von den embryonalen Epithelknospen, nicht von den Brunnerschen Drüsen [*Magnus-Alsleben*⁴⁷]).

Wenn das Lumen der Epithelknospe noch weiter ist und ein recht großes embryonales Divertikel vorliegt, dann wird sich die Differenzierung unter noch ähnlicheren, fast den gleichen Bedingungen vollziehen wie in der Darmschleimhaut selbst, und es werden die

d) *angeborenes Divertikel (D 1)*

zur Entwicklung gelangen, wie es in dieser Form schon von *Lewis*²⁹), *Broman*⁹) und *Heigel*^{23a}) angenommen worden ist. *Broman* hat solche großen und weiten Divertikel bei Robbenembryonen mehrfach gefunden. Die schleimhäutige Auskleidung solcher kongenitaler Divertikel ist der normalen Darmschleimhaut weitgehend ähnlich, nur im Grunde der Divertikel gelegentlich etwas dünner, wie z. B. in einem Falle, den ich untersuchen konnte und als angeborenes Divertikel auffassen möchte.

63 jähriger Mann. S. 191, 1920. Prof. *P. Prym*. Klinische Diagnose: Carcinom der Kardia (?), Asthma, moribund eingeliefert. Anatomische Diagnose: Hochgradige Kyphoskoliose, anthrakotische Tuberkulose beider Lungen, Hypertrophie des rechten Herzens, Bronchitis, Erweiterung des Magens, Sanduhrmagen, Arteriosklerose. In der Nähe des Pylorus finden sich an der Hinterwand des Duodenums zwei je haselnußgroße, halbkugelförmige Divertikel. Im Bereich der Divertikel ist die Wand des Duodenums mit dem darunterliegenden Pankreas nirgends verwachsen oder fester in Zusammenhang. Die beiden Divertikel liegen dicht hintereinander, sind nur durch eine etwa $\frac{1}{2}$ cm breite Schleimhautbrücke voneinander getrennt. Histologisch erweist sich die Wand der Divertikel aus allen Schichten der Darmwand aufgebaut. Die Schleimhaut ist in der Tiefe des Divertikels etwas dünner, die Brunnerschen Drüsen etwas spärlicher, aber ohne sonstige Abweichung. Die Muskulatur hat fast dieselbe Dicke wie ober- und unterhalb des Divertikels an der Darmwand. Zwischen Divertikel und Pankreas finden sich nur ganz lockere Bindegewebszüge. Nirgends zeigen sich Anzeichen einer bestehenden oder abgelaufenen Entzündung.

Nach der histologischen Untersuchung halte ich es für zweifellos, daß hier ein angeborenes Divertikel vorliegt. Für die Annahme eines

erworbenen Divertikels spricht nichts, weder ein Pulsions- noch ein Traktionsprozeß läßt sich irgendwie wahrscheinlich machen. In der Literatur sind hierher gehörige Divertikel z. B. von *Linsmayer*³⁹), (*Duodeum*), *Heigel*^{23 a)}, *Askanazy*⁶) (Magen) beschrieben worden.

Während die Muskulatur in dem oben beschriebenen Falle im Be- reiche des Divertikels keine Abweichungen von der übrigen Darm- muskulatur zeigt, findet man gelegentlich eine starke myomartige Muskelwucherung um Divertikel herum. Wir haben dann vor uns die

e) myomatösen Divertikel (E 1)

oder „divertikulären Myome“ [*Christeller*¹¹)]. Ich ziehe die Bezeichnung „myomatöse Divertikel“ vor, weil ich im Gegensatz zu *Christeller* annehme, daß diese Bildungen *angeborene* Divertikel darstellen, deren Wand eine Muskelwucherung aufweist, die vergleichbar ist den Myomen und Fibromen, welche wir auch sonst am Ende von divertikelartigen Ausbuchtungen des Darms kennen, die man als Überschußwucherung bezeichnen kann. Ich habe ein myomatöses Divertikel des Jejunums untersuchen können, welches makroskopisch den *Christellerschen* Fällen durchaus gleicht.

Es handelt sich um einen Mann, der wegen Darmblutungen zur Operation kam. Es fand sich im oberen Jejunum ein etwa walnußgroßer Tumor, der entfernt wurde. Das Präparat wurde uns von Herrn Prof. *Stursberg* zur Untersuchung übergeben. Nach dem Aufschneiden des Darms bot sich das ganze charakteristische Bild der „divertikulären Myome“, etwa entsprechend der Abb. 3 von *Puskeppelies*. Die Fixationsstelle des Tumors ragt als wallartig erhabener ringförmiger Wulst in das Innere des Darmlumens. In der Mitte dieses Wallen befindet sich eine kraterförmige Öffnung, aus der ein Blutgerinnsel hervorragt. Auf einem Längsschnitt durch den Tumor findet sich, daß die Blutgerinnsele weit in die Tiefe reichen und hier allmählich eine festere Konsistenz annehmen. Der Tumor hat eine ziemlich derbe Konsistenz und ist außen von Serosa überzogen. Gegen die Muskulatur des Darms läßt er sich nicht abgrenzen.

Die histologische Untersuchung (Abb. 9) ergab, daß eine myomartige Wucherung vorliegt, die im Zentrum von ausgedehnten Blutungen durchsetzt ist. Die Darmschleimhaut schlägt sich über den wallartigen Rand in die kraterförmige Öffnung hinein und überzieht den oberen Teil der Wandung dieser Höhle. Nach der Tiefe zu wird sie schnell dünner, verliert die Zotten und geht in eine einschichtige Lage kubischer Zellen über, die sich zwischen Muskelgewebe und Bluträumen weit in die Tiefe erstreckt. Die nähere Untersuchung der zentralen blutdurchtränkten Masse ergibt, daß es sich nur an der Oberfläche um Gerinnsele handelt, in der Tiefe dagegen um weite kavernöse Bluträume, die von immer mehr Muskelbündeln durchflochten werden, je weiter man in die Tiefe geht. Die äußeren Partien der Geschwulst bestehen aus glatter Muskulatur, die stellenweise von hyalinen Bindegewebsmassen (Abb. 9, *Hy*) durchsetzt ist. An manchen Stellen zeigt die Muskulatur deutliche Randstellung der Kerne und Unregelmäßigkeiten der Zellform, die an ein malignes Myom denken lassen.

Für die Auffassung der Wucherung sind von besonderer Bedeutung die Besonderheiten des Epithels auf dem wallartigen Rand, die in Abb. 9 besonders dargestellt sind. Bis zu der Stelle, an welcher der Tumor mit der Darmwand in

Beziehung tritt, ist die Schleimhaut von normalem Bau. Dann hört die Muscularis mucosae auf, d. h. sie verliert sich in der Muskulatur des Tumors. Die Zotten bleiben noch eine Strecke weit unverändert, werden dann aber flacher und dicker, bis sie schließlich an der Innenwand des Kraters ganz verstreichen. Während die Krypten zunächst in normaler Weise alle in der gleichen Tiefe aufhören, beginnen auf der Höhe des erhabenen Kraterrandes langgestreckte Drüsenvucherungen in der Tiefe der Submucosa bzw. zwischen den an ihrer Stelle befindlichen Muskelbündeln und Gefäßen. Diese Drüsen, die von den Lieberkühnschen Krypten ausgehen, ähneln in Bau und Lage den Pylorusdrüsen des Magens. Es handelt sich hier zweifellos um eine Gewebsmißbildung, denn als Regenerat kann man diese

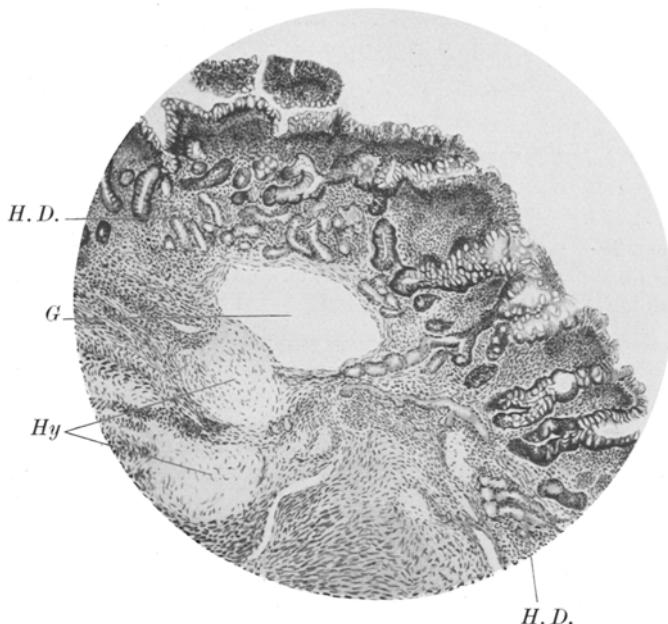


Abb. 9. Myomatöses Divertikel. (Divertikuläres Myom.) *H. D.* = Heterotope Drüsen; *G* = Gefäß; *Hy* = Hyaline Bezirke.

Drüsusbildung nicht auffassen, da in der ganzen Umgebung kein Defekt der Schleimhaut vorhanden war. Außerdem könnte man sich nicht erklären, wie regenerierende Drüsen sich zwischen die Muskulatur verschieben könnten, die zum Teil gerade hier dicht unter der Schleimhaut stark von hyalinem Bindegewebe durchsetzt ist.

Nach dem histologischen Befund unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß wir hier eine *angeborene* Divertikelbildung vor uns haben, die ursprünglich noch tiefer war, jetzt aber zum Teil mit Blutgerinnseln, zum Teil mit gewucherten kavernösen Bluträumen ausgefüllt ist. Wir müssen annehmen, daß in der Tiefe des Divertikels, welches zunächst vollständig mit Schleimhaut ausgekleidet war, eine Blutung die Schleimhaut zerstörte. Diese Blutung ging aus von den überall unter der Schleimhaut vorhandenen weiten kavernösen Räumen, welche ebenfalls als eine

Gewebsmißbildung (*Schmincke*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 382) aufzufassen sind. [Es gibt ja auch reine kavernöse Hamartome des Darms (*Süssig*, Bruns-Beitr. 130, 353. 1923).] Von den Rändern der Schleimhaut her hat dann eine Regeneration eingesetzt, die an den Seiten schon etwa 1 cm weit vorgeschritten ist. Ich darf also wohl annehmen, daß hier ein ziemlich tiefes Divertikel vorgelegen hat, etwa von der Form, wie es *Hirschel*²⁴⁾ abbildet. Dieses Divertikel von *Hirschel* halte ich trotz gegenteiliger Ansicht von *Puskeppelies*⁶⁸⁾ für ein echtes „divertikuläres Myom“ oder besser „myomatöses Divertikel“. Ich kann keine „fundamentalen Unterschiede“ entdecken. Die Auffassung *Hirschels*, daß das Myom den Darm in seinem Falle zu einem Divertikel ausgezogen haben soll, ist mir vollkommen unverständlich. Ein Blick auf seine Abbildung lehrt, daß gar keine andere Deutung möglich ist, als daß von vornherein ein Divertikel vorhanden gewesen sein muß. Dieses könnte sich höchstens sekundär etwas nach außen erweitert haben. Ein Ausziehen wäre nur vorstellbar, wenn das „Myom“ am Ende des Divertikels säße, es sitzt aber vornehmlich um die Abgangsstelle vom Darm herum, wie auch in einem ebenfalls hierher gehörigen Fall von *Symmers*^{84 a)}.

Ebenso unverständlich, wie die Auffassung von *Hirschel* ist mir die Deutung geblieben, die *Christeller* (*Puskeppelies*) ihren divertikulären Myomen geben. *Puskeppelies* sagt zusammenfassend über die Genese seiner Myome:

Die ursprünglich kugelförmige Gestalt dieser Tumoren erfährt eine neue Umwandlung dahin, daß, wie wir annehmen, zunächst durch *Kontraktion der Muskelzellen*, dann durch *irgendwelche mechanischen Einflüsse* eine Delle an der Schleimhautoberfläche entsteht, die sich später immer mehr vertieft, so daß ein *kugelartiges Gebilde* entsteht, dessen *angrenzende Wand* nur aus Tumormassen ohne Beteiligung der Magenschleimhaut besteht, während der Innenraum von Schleimhaut, *Muscularis mucosae* und *submucosa* ausgekleidet ist. Histologisch erweisen sich diese Tumoren als Leiomyome von ausgereiftem Bau. Wir haben sie als *divertikuläre Myome* bezeichnet.

Die von mir in dieser Zusammenfassung hervorgehobenen Stellen sind mir unklar geblieben. Ich kann mir nicht vorstellen, wie durch eine Kontraktion wirr durcheinander liegender Muskelzellen in einem Myom eine Delle an der Oberfläche entstehen soll, die noch dazu bleibend gedacht wird, ganz abgesehen davon, daß wir nichts Sichereres über die Kontraktionsfähigkeit der Myome wissen. Ich habe vielmehr aus dem Studium der Fälle von *Hirschel*, *Christeller* und meinem eigenen die Auffassung gewonnen, daß es sich hier um eine besondere Form *angeborener* Divertikel handeln muß, die durch eine Überschußwucherung der Muskulatur in ihrer Wand ausgezeichnet sind, wie sie z. B. auch an der Basis von *Meckelschen Divertikeln* bekannt sind [*Symmers*^{84 b)}]. Für meinen Fall ist die kongenitale Entstehung des Divertikels durch den

Nachweis der Gewebsmißbildung an der Schleimhaut bewiesen. Da die anderen Fälle sich in keinem prinzipiellen Punkte von meinem unterscheiden, kann ich wohl mit Recht diese Auffassung auch auf sie übertragen, sie für *angeborene* Divertikel ansehen und als *myomatöse Divertikel* bezeichnen.

Kehren wir nunmehr zu dem Ausgangspunkt der bisherigen Be trachtung, dem „Adenomyom“ mit in den Darm mündenden Gängen zurück, um die zweite mögliche Richtung der Weiterdifferenzierung zu untersuchen, die Differenzierung zu Pankreasgewebe.

Die engen Beziehungen zwischen den „Adenomyomen“ und dem akzessorischen Pankreas sind schon lange erkannt worden. Sie sind einwandfrei nachgewiesen durch das Studium einer großen Zahl von Wucherungen, die alle Übergänge vom „Adenomyom“ zum akzessorischen Pankreas darstellen. Der häufigste Fundort solcher Übergangsformen, der

f) unvollkommen ausdifferenzierten akzessorischen Pankreasanlagen C 2) ist die Pylorusgegend. Ich verweise hier nur auf die Zusammenstellung von *Konjetzny*³⁾ und die Mitteilung von *Askanazy*⁶⁾. Ich hatte Gelegenheit, 8 Fälle von akzessorischem Pankreas am Pylorus und im präpylorischen Teile des Magens zu untersuchen. Sie zeigen alle Übergänge vom „Adenomyom“ zum reinen, völlig ausdifferenzierten Pankreas. Ein ganz reines „Adenomyom“, wie es z. B. *Konjetzny* in Abb. 200 abbildet, habe ich nicht gesehen*). An einer Stelle war stets Pankreasgewebe entwickelt, wenn auch wie z. B. in Abb. 10 dargestellt, gelegentlich nur in sehr geringer Ausdehnung. Die ersten 6 meiner Fälle hat *Delhougne*¹⁴⁾ kurz und mehr von klinischen Gesichtspunkten bereits mitgeteilt. Inzwischen konnte ich 2 weitere Fälle beobachten. Der eine (7.), von dem Abb. 10 entnommen ist, fand sich als Nebenbefund bei der Sektion eines 57jährigen Mannes. Das etwa erbsengroße Gebilde saß $1\frac{1}{2}$ cm oberhalb des Pylorus in der vorderen Magenwand. Über den histologischen Bau unterrichtet die Abb. 10. Diese sei hier als Beispiel für eine Übergangsform zwischen „Adenomyom“ und akzessorischem Pankreas beigegeben. Der 8. Fall betraf einen 68jährigen Mann und ist deshalb von einigem Interesse, weil sich hier 2 akzessorische Drüsen

Anmerkung b. d. Korrektur: Inzwischen konnte ich ein reines „Adenomyom“ der großen Curvatur dicht am Pylorus untersuchen, welches einer 21 jähr. Frau entfernt worden war. Es hatte ähnliche Beschwerden gemacht, wie Fall 1 von *Delhougne*, war haselnußgroß, sehr derb und ließ sich mit einiger Mühe aus der Magenwand ausschälen, ohne daß der Magen eröffnet werden brauchte. Es bestand hauptsächlich aus glatter Muskulatur, in die nur spärliche „Ausführgänge“ eingelagert waren. Eine Mündung dieser Gänge in den Magen ist unwahrscheinlich, ließ sich jedoch an dem mir vorliegenden Präparat nicht mit Sicherheit ausschließen.

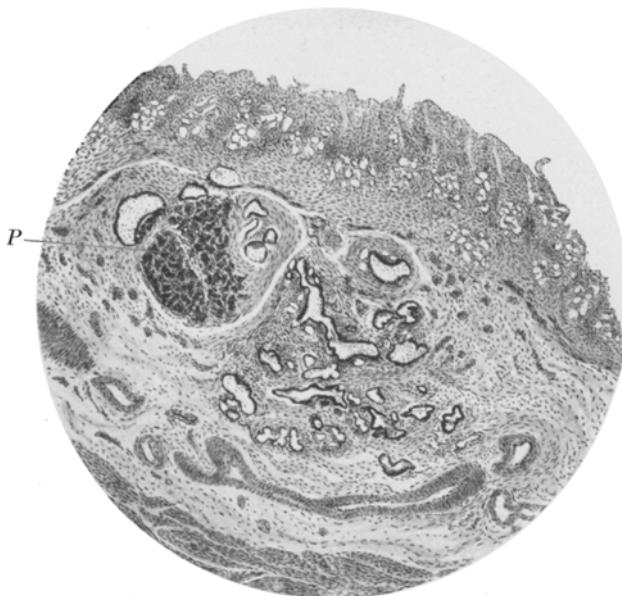


Abb. 10. Unvollkommen differenzierter Pankreaskeim der Pylorusgegend.
Nur bei *P* = Pankreasgewebe, sonst lediglich „Ausführgänge“.

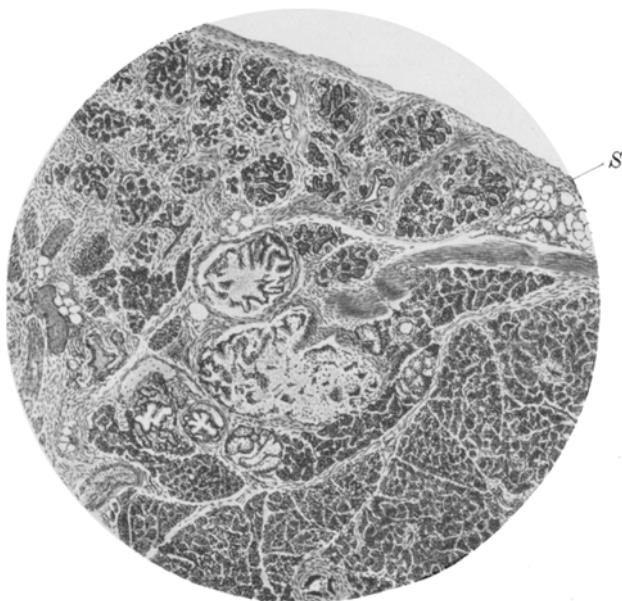


Abb. 11. Aus einem akzessor. Pankreas eines 44jährigen Mannes. Die peripheren Teile unter der Serosa (*S*) haben embryonalen Charakter behalten.

fanden, eine etwa erbsengroße dicht oberhalb des Pylorus, submukös, fast völlig ausdifferenziert, und eine zweite, etwa kirschgroße außen an der Hinterfläche des Duodenums, dicht unterhalb des Pylorus. Diese war von dem in der Nähe liegenden Pankreas vollkommen getrennt, zeigte teilweise eine recht geringe Differenzierung (Ausführgänge und Acini von embryonalem Typus) und nur teilweise vollkommen ausgebildete Acini. Die Muskulatur des Duodenums zwischen der akzessorischen Drüse und dem Darmlumen war stark verdickt und von mehreren Ausführgängen durchsetzt.

Im Dünndarm habe ich keine dieser Zwischenformen beobachtet. Nur fand ich mehrfach, daß die peripheren Teile der akzessorischen Drüsen noch den typischen Bau des *embryonalen* Pankreas aufwiesen, wie es z.B. auch *Thorel*⁸⁵ und *Saltykow*^{*}) schon beschrieben hat. In Abb. 11 habe ich dieses Verhalten abgebildet, welches ein partielles Stehenbleiben auf dem embryonalen Zustand bis in das höhere Alter hinein darstellt.

Der häufigste Befund im Dünndarm ist das

g) vollkommen ausdifferenzierte akzessorische Pankreas (D 2).

Über den Sitz, den Bau und die Häufigkeit dieser Gewebsmißbildung ist schon so viel geschrieben worden, daß ich mich hier darauf beschränken kann, anzugeben, daß alle 10 von mir beobachteten akzessorischen Pankreasanlagen im oberen Dünndarm bis in den Anfangsteil des Ileum hinein gelegen waren, daß sie sämtlich *gegenüber* dem Mesenterialansatz saßen und in allen Altersstufen vom Neugeborenen bis zum 69jährigen Mann gefunden wurden.

Wenn ich in Abb. 12 ein völlig ausdifferenziertes Nebenpankreas von einem 9 Monate alten Kinde *in situ* abbilde, so geschieht es vor allem wegen eines sehr merkwürdigen Nebenbefundes, der in dieser Form, soweit mir bekannt, noch nicht erhoben worden ist. Es handelt sich um eine Divertikelbildung an der Ansatzstelle des Mesenteriums, die wegen ihrer Kleinheit sicher dem Nachweis entgangen wäre, wenn ich nicht das Nebenpankreas, ohne den Darm aufzuschneiden eingebettet und in Serienschnitte zerlegt hätte. Von außen war an dem Darm nichts Besonderes zu erkennen. Bei der histologischen Untersuchung fand sich nun ein stecknadelkopfgroßes Divertikel, welches nur durch einen sehr engen Kanal mit dem Darmlumen in Verbindung stand. Dieser Kanal verlief überdies noch schräg zur Schnittrichtung, so daß er sich nur aus der Serie rekonstruieren ließ. Er ist auf keinem Schnitt in ganzer Länge getroffen. Gegen die Ringmuskulatur des Darmes zu erweitert sich das Lumen des Divertikels zu 2 spaltförmigen Ästen (Abb. 13a u. b), in welche radiär von allen Seiten kurze Drüsen einmünden. Das Besondere an diesem Divertikel ist nun aber die Tatsache,

^{*}) Verh. Path. Ges. 1914, 544.

daß die drüsigen Bildungen von einem dicken Mantel lymphatischen Gewebes umgeben sind. Die Muscularis mucosae folgt dem Hals des Divertikels nur auf eine kleine Strecke, dann hört sie auf, und gleichzeitig beginnt das lymphatische Gewebe. Eine Klärung dieses Befundes ist mir bisher nicht gelungen. In der Literatur fand ich keinen ähnlichen Fall. Zunächst könnte man denken, es handele sich um eine besonders stark ausgebildete atavistische Heterotopie. Diese Annahme muß jedoch

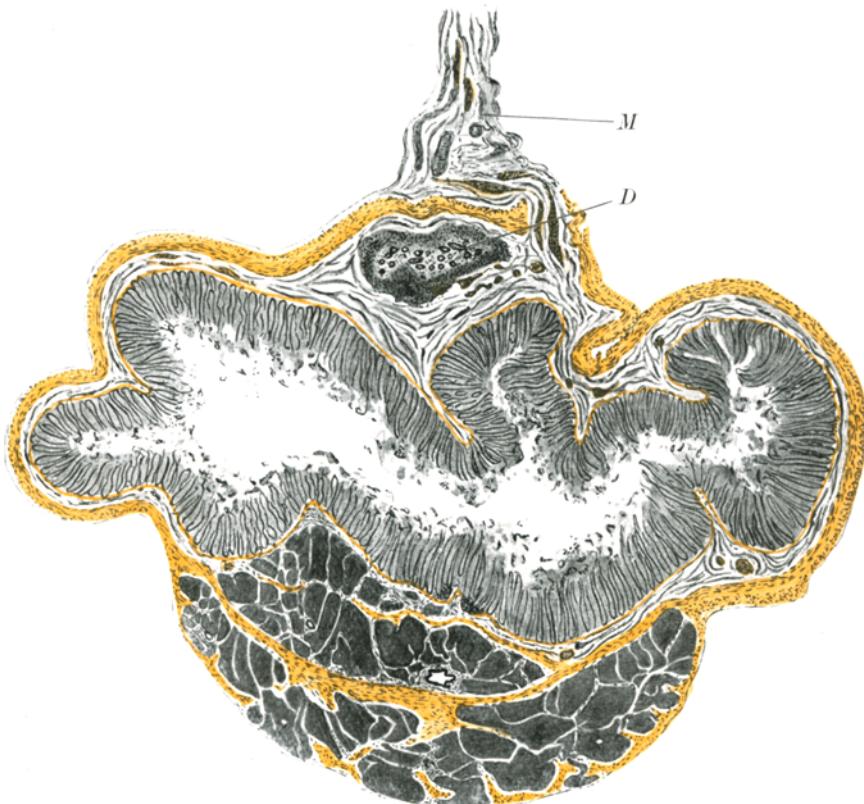


Abb. 12. Akzessor. Pankreas eines 9 Monate alten Knaben. *M* = Mesenterialansatz. *D* = Divertikelkuppe (siehe Abb. 13). Die Muskulatur ist gelb gehalten. Lupenvergrößerung.

fallen gelassen werden, da sich das hier vorliegende Divertikel an dem Mesenterialansatz findet, an einer Stelle, an der normalerweise niemals lymphatisches Gewebe in Gestalt von Peyer'schen Haufen vorkommt. Auch liegt die ganze Bildung so hoch im Jejunum, daß diese Deutung schon deswegen nicht in Frage kommt. Daß eine Entwicklungsstörung vorliegt, dürfte nicht zu bezweifeln sein. Das beweist das Fehlen der Muscularis mucosae und die Lage in demselben Darmquerschnitt mit dem Nebenpankreas. Der auf S. 57 angeführte Befund von *Johnson*

gibt vielleicht einen Hinweis, wie wir uns dies Divertikel entstanden denken müssen. Es ist dort ausdrücklich davon die Rede, daß das Mesenchym rund um das Divertikel dicht gewesen sei und die Bildung von lymphatischem Gewebe voraussehen ließe. Möglicherweise sind diese Divertikel wegen ihrer Kleinheit und des Sitzes am Mesenterialansatz bisher übersehen worden. Bezuglich des akzessorischen Pankreas selbst sei nur hervorgehoben, daß im Gegensatz zu dem in Abb. 11 dargestellten Falle das Pankreas völlig ausdifferenziert ist, obwohl es sich um ein Kind von 9 Monaten handelt. Die Lage in der Darmwand ist

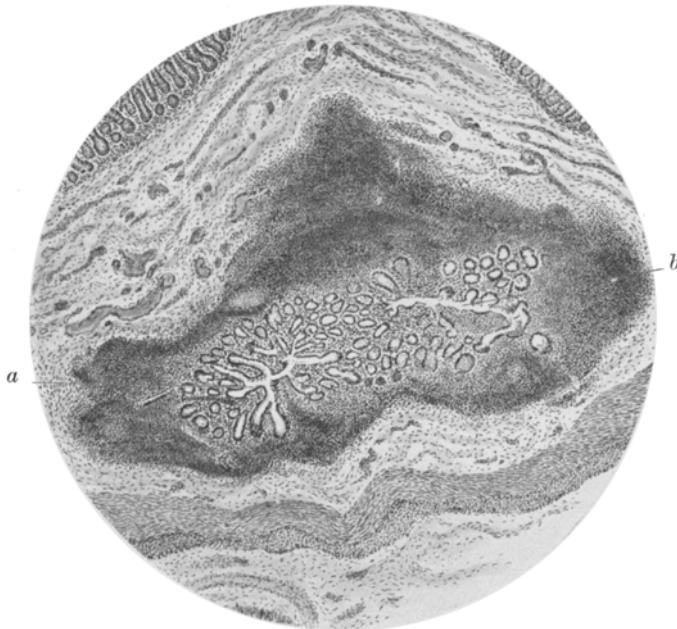


Abb. 13. Kuppe des Divertikels aus Abb. 12. a und b = spaltförmige Äste des Divertikellumens.

durchaus typisch und entspricht den Verhältnissen in der großen Mehrzahl der Fälle. Weitere Ausführungen über den Bau der akzessorischen Pankreasanlagen erübrigen sich, zumal ich dem Bekannten nichts wesentlich Neues hinzufügen könnte, erforderlich sind jedoch einige Worte über die Genese und die Berechtigung der Auffassung, die akzessorischen Pankreasanlagen seien „Progonome“ (*Mathias*).

Wir können wohl die Auffassung von *Lewis* und *Broman* als gesichert betrachten, nach der die akzessorischen Pankreasanlagen von den embryonalen Epithelknospen abgeleitet werden*). Es fragt sich nun,

*) Die Autoimplantationstheorie von *Schaetz*⁷⁴⁾ kommt zur Erklärung des akzessorischen Pankreas nicht in Frage. Einige Gesichtspunkte, die mich zu ihrer Ablehnung geführt haben, bespricht *Delhougne*¹⁴⁾.

ob das Auftreten dieser Knospen beim Menschen *nur* an solchen Stellen erfolgen kann, an denen früher einmal normalerweise stets Pankreasgewebe gebildet wurde. Nur dann sind wir berechtigt, die abnormerweise erfolgende Bildung von Pankreasgewebe als einen Rückschlag in das phylogenetische Ausbreitungsgebiet zu betrachten und von Progonomen zu sprechen. Die Entscheidung dieser Frage ist schwierig, denn die Angaben über die Lage der multiplen Bauchspeicheldrüsen bei niederen Tieren sind so ungenau, daß man sich kein rechtes Bild von dem phylogenetischen Ausbreitungsgebiet machen kann. Versucht man wenigstens in großen Zügen dieses Gebiet festzulegen, so muß man mit *Engel*¹⁶⁾ feststellen, daß es *nicht* mit dem Ausbreitungsgebiet des akzessorischen Pankreas beim Menschen übereinstimmt, indem nämlich die akzessorischen Drüsen weit überwiegend an der dem Mesenterium *gegenüberliegenden* Seite des Darmes liegen, während sich die multiplen Bauchspeicheldrüsen der Fische und Amphibien gerade *am Mesenterialansatz* finden und von hier aus sich in das Mesenterium hinein, entlang den Venen bis in die Leber hinein erstrecken können. Außerdem muß auch *Broman*⁹⁾ zugeben, daß das Anfangsstadium der von ihm angenommenen Art der phylogenetischen Pankreasentwicklung bei den niederen Tieren im allgemeinen *nicht* wieder zu finden ist, daß seine Hypothese „in dieser Beziehung noch relativ schwer zu begründen ist“. Immerhin ist zuzugeben, daß *ein Teil*, aber die starke Minderheit, der akzessorischen Drüsen in das phylogenetische Ausbreitungsgebiet, soweit wir es heute kennen, hineinfällt. Für *diesen kleinen Teil* können wir demnach von Progonomen sprechen. Bei dem weitaus größten Teil jedoch muß es zum mindesten als unwahrscheinlich hingestellt werden, daß es sich um Progome handelt.

Wenn wir nun weiter sehen, daß akzessorische Drüsen an Stellen vorkommen, an denen sicher *niemals* in der Phylogenese Pankreasgewebe aufgetreten ist, wie in dem Meckelschen Divertikel*) und in der Nabelgegend [*Wright*⁹³⁾], dann steht fest, daß auch *außerhalb* des phylogenetischen Ausbreitungsgebietes Pankreasgewebe von dem Entoderm gebildet werden kann. Ich denke, wir müssen aus diesen Tatsachen schließen, daß der *ganze* Vorderarm die latente Fähigkeit besitzt, Pankreasgewebe aus sich hervorgehen zu lassen, nicht nur die Stellen, welche im Laufe der Phylogenese diese Fähigkeit auch verwirklichen. *Eugen Albrecht* hat bereits diese Auffassung vertreten, und sie scheint mir besser gestützt und nicht so einseitig wie die Progonomlehre von *Mathias*. Für die akzessorischen Drüsen, die im Magen, am Mesenterialansatz und im Mesenterium [*Saltykow*⁷²⁾, *Ludwig*⁴⁵⁾ (nur Ausführgänge)] liegen, muß man die Progonomlehre jedoch gelten lassen, und für die intramesenterialen Nebendrüsen, die allerdings sehr selten sind, gibt

*) *Albrecht* und *Arzt*²⁾, *Cullen*^{13 a)}.

sie eine recht befriedigende Erklärung. Die Mehrzahl der Fälle sind jedoch keine Progrome, da sie nicht in das phylogenetische Ausbreitungsgebiet des Pankreas fallen. Ich möchte nicht verhehlen, daß ich wegen der anscheinend so bequemen Anwendbarkeit des Progrombegriffes eine gewisse Gefahr in ihm sehe, nämlich die Gefahr, den Mißbrauch, der in der Pathologie schon bisher mit dem bequemen Begriff des Atavismus getrieben wird, noch zu unterstützen. Heute ist es vielfach schon üblich, bei der Erklärung von Gewebsmißbildungen vorsichtshalber auch zu bemerken: „Außerdem muß man an ein Progrom im Sinne von *Mathias* denken.“ Wir müssen aber fordern, daß der an sich durchaus berechtigte Begriff nur unter Anwendung strengster Kritik und nach genauestem Studium der vorliegenden embryologischen — *ontogenetischen* — Tatsachen herangezogen werden darf.

Eine besondere Form des akzessorischen Pankreas ist seine Kombination mit einem Divertikel. Solche Fälle von

h) Nebenpankreas an der Spitze eines angeborenen Divertikels (E 2) sind mehrfach beschrieben worden, z. B. von *Neumann*⁶⁰), *Nauwerk*⁵⁸), *Hulst*²⁷), *Askanazy*⁶) (Magen) u. a. Zur Erklärung seiner Entstehung können wir uns wohl vorstellen, daß ein weites embryonales Divertikel an der Spitze das Milieu für die Differenzierung in der Richtung zum Pankreasgewebe geboten hat, während an der Basis die Umwelt so beschaffen war, wie es für die Differenzierung zur Darmschleimhaut erforderlich ist. Die Neigung zu drüsigen Wucherungen am Ende von Divertikeln oder überhaupt von blind endigenden Anhängen von Hohlorganen finden wir ganz verbreitet. *Aschoff* und *Bacmeister*⁵) machen auf diese Neigung bei der Besprechung der „Fundusadenome“ der Gallenblase aufmerksam. Eine ähnliche Erscheinung ist das Auftreten von Pankreasgewebe am Ende von Meckelschen Divertikeln und auch am Ende von angeborenen Nabelfisteln [*Wright*⁹³]). Ich glaube also, daß wir *nicht* annehmen dürfen, das Divertikel sei durch das Nebenpankreas erst ausgezogen worden; beides, Divertikel und Nebenpankreas, ist *gleichzeitig* entstanden. Es soll jedoch nicht bestritten werden, daß eine sekundäre *Verlängerung* des kongenitalen Divertikels gelegentlich vorkommen kann. Wir werden sie aber nur annehmen, wenn das Divertikel die sonst übliche Länge stark überschreitet. Die Beziehung von Divertikel zu Nebenpankreas ist sowohl für den Magen wie für den Dünndarm oft erörtert worden; da ich keinen eigenen Fall beobachtet habe und die Frage als geklärt angesehen werden kann, bedarf es keiner weiteren Besprechung.

Wir wenden uns nunmehr zu der Besprechung der *Chorista*, solcher Heterotopien, die von den

i) *Adenomyomen ohne Verbindung mit dem Darmlumen* (B 3) abgeleitet werden können. Als Beispiel eines solchen „Adenomyoms“ diene der in Abb. 14 dargestellte Fall.

Diagnose: Kindskopfgroßer Harnblasenstein mit Perforation der Blase, Cystitis.

52 jähriger Mann. S. 206, 1922. Obduktion Prof. Mönckeberg. Anatomische Diagnose: Ureteritis, Pyelonephritis, Herdpneumonie. Im Ileum findet sich dem Mesenterialansatz gegenüber ein hirsekorn großes weißliches hartes Knötchen in der Submucosa, dessen histologische Untersuchung den in Abb. 14 dargestellten Befund ergab. Dieses Knötchen steht in Verbindung mit der Ringmuskulatur, in deren Fasern es eingelagert ist. Die epithelialen Anteile sind hier meist in Form vielfach gegabelter und miteinander in Verbindung stehender Schläuche vorhanden. Einige dieser Schläuche zeigen auch cystische Erweiterung. Durch reichliche glatte Muskelfasern wird die ganze Bildung in mehrere Felder zerlegt, welche durch die Bündel der Ringmuskulatur des Darmes wieder zu einem einheitlichen Knötchen zusammengefaßt werden. Eine Verbindung mit der Schleimhaut besteht nicht.

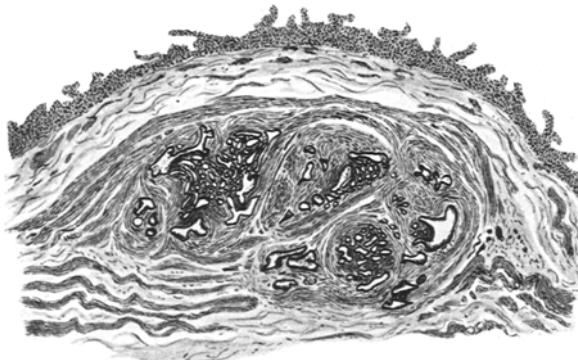


Abb. 14. „Adenomyom“ ohne Verbindung mit der Darmschleimhaut.

Ein zweiter Fall, den ich Herrn Prof. P. Prym verdanke, zeigte dieselben Verhältnisse, nur war die Wucherung etwa doppelt so groß.

75 jähriger Mann. S. 307, 1911. Obduktion: Prof. P. Prym. Anatomische Diagnose: Bronchopneumonie nach Operation von incarcerateder Inguinalhernie, Prostatahypertrophie, Rectumprolaps. Am Anfang des Ileums findet sich ein doppelterbsengroßer knolliger Tumor. Die histologische Untersuchung ergab fast dasselbe Bild wie in Abb. 14, nur ist die Ausdehnung der Wucherung eine wesentlich größere. Auch diese Wucherung liegt in der Ringmuskulatur, durchsetzt aber auch die ganze Submucosa und grenzt an die Muscularis mucosae. In den mir zur Verfügung stehenden Schnitten ist keine Verbindung mit der Schleimhaut vorhanden.

Von den in der Literatur mitgeteilten Fällen gehören z. B. hierher Fall 3 von Carbone¹⁰⁾, Fall 26 von Versé⁸⁸⁾, ein von Lubarsch⁴³⁾ angeführter Fall von Quensel⁶⁹⁾, schließlich ein Fall Askanazys⁶⁾ (Magen) u. a. m.*)

*) Auch ausgehend von den großen Gallengängen kommen hierhergehörige „Adenomyome“ vor [Volmer⁸⁹⁾, Mertens und Stahr⁹²]. Das den Epithelknospen entsprechende Ausgangsmaterial ist auch an dieser Stelle nachgewiesen (s. S. 57). Siehe auch Anm. auf S. 68.

Die stets beobachtete gleichzeitige Muskelwucherung ist wie bei den „Adenomyomen“ mit in den Darm mündenden Gängen auf die Einwirkung des Epithels auf das Mesenchym zu beziehen. Eine Trennung von den unter B 1 im Schema aufgeführten Bildungen hat natürlich nur theoretischen Wert, im übrigen sind sich die Wucherungen außerordentlich ähnlich. Die völlige Ablösung von Darmepithel kann sich erst bei weiterer Differenzierung auswirken.

Auch in dieser Reihe möchte ich das Vorhandensein eines weiten Lumens in der Epithelknospe für die Differenzierung *in Richtung des Darmepithels* in Anspruch nehmen, unter dem Gesichtspunkt, daß alsdann die Umwelt der des Epithels im normalen Darmlumen ähnlich sein wird. Die Abschnürung eines zunächst im Zusammenhang mit dem Lumen befindlichen Divertikels anzunehmen, geht wegen der Beziehungen der Muskelschichten zu der Cystenbildung nicht gut an. Wir finden nämlich in den

k) Cysten mit unvollkommen differenziertem Epithel (C 3)

gelegentlich einen Muskelmantel, der ohne Zusammenhang mit der Muscularis mucosae und auch ohne Zusammenhang mit den anderen Muskelschichten ist. Von meinen eigenen Beobachtungen möchte ich 2 in diese Gruppe rechnen, eine aus dem Darm, eine aus dem Magen.

2 Jahre alter Knabe. S. 226, 1922. Obduktion: Prof. P. Prym, der mir das Präparat freundlicherweise zur Verfügung stellte. Anatomische Diagnose: Typhus abdominalis, Pneumonie. Im oberen Ileum findet sich unter der Schleimhaut ein übererbsengroßes, festes, weißliches Knötchen, dessen histologische Untersuchung zwei dicht nebeneinander in der Submucosa gelegene Cysten ergab (Abb. 15). Beide sind von einem dicken Mantel glatter Muskulatur umgeben, die weder mit der Muscularis mucosae noch mit der Ringmuskulatur des Darms in Verbindung steht. Die Auskleidung der Cysten ist verschieden, die größere besitzt ein wesentlich niedrigeres Epithel als die kleinere mit Zylinderepithel bekleidete Cyste. Eine Verbindung mit der Schleimhaut besteht nicht.

3 Monate altes Mädchen. Klinische Diagnose: Frühgeburt, Atrophie. S. 96, 1920. Bei der Sektion fand ich außer der Atrophie eine Bronchopneumonie in beiden Unterlappen und einige akzessorische Nebennieren in der Nähe des rechten Hauptorgans. In der Schleimhaut des Magens fiel eine etwa stecknadelkopfgroße Cyste mit weißlichem Inhalt auf. Die histologische Untersuchung (Abb. 16) ergab folgenden Befund: Innerhalb der Muscularis mucosae und diese Schicht weit submucosawärts vorbuchtend, liegt eine Cyste, deren Epithelauskleidung nirgends mit der Schleimhaut in Verbindung steht. Das Epithel ist ein wechselnd hohes Zylinderepithel in einschichtiger Lage. Es sitzt der Muskulatur, welche die Cyste als dicker Mantel rings umgibt, unmittelbar auf. An einer Stelle (Abb. 16, D) sind kleine drüsige Bildungen, von der Wand ausgehend, zu bemerken. Der tiefste Teil der Cyste weist eine gezackte Kontur auf, die auch an beginnende Drüsenbildung denken läßt.

Daß es sich hier um angeborene Cystenbildungen handelt, geht einmal aus dem jugendlichen Alter der Träger und dann aus dem Ver-

halten der Muskulatur hervor. Ein Vergleich der epithelialen Auskleidung mit unvollkommen ausdifferenzierter Darmschleimhaut trifft streng genommen nur für den zweiten Fall zu, wo sich beginnende

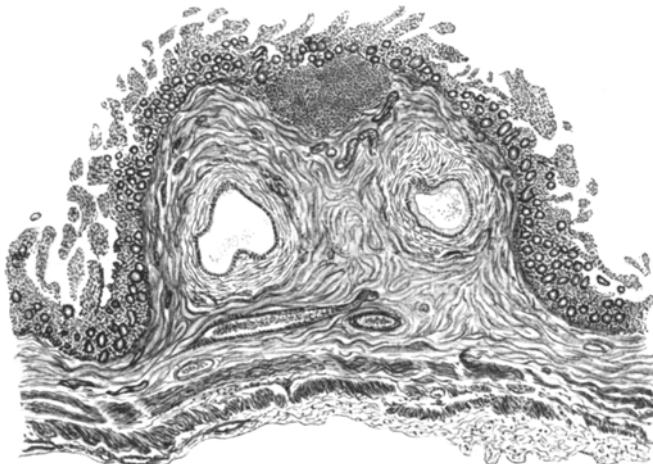


Abb. 15. Cystisches „Adenomyom“ des Darmes. 2jähriger Knabe.

Drüsenv bildungen fanden. Im ersten Fall haben wir es mit einem Zwischenstadium zwischen dem „drüsigen Adenomyom“ und einer Cystenbildung zu tun, man könnte ihn auch an das Ende des vorigen

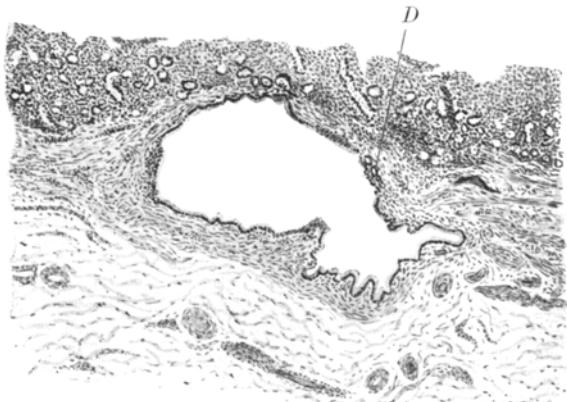


Abb. 16. Cyste aus dem Magen eines 3 Monate alten Mädchens. Bei D = beginnende Drüsenvbildung.

Abschnittes stellen. In der mir zugänglichen Literatur habe ich von hierhergehörigen Fällen nur einen von R. Meyer gefunden (Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 71).

Schreitet die Differenzierung weiter fort, so werden

l) Cysten mit ausdifferenzierter Schleimhaut (D 3)

das Ergebnis sein. Solche Cysten sind erst wenige Male beobachtet. Ich möchte hierher rechnen einen Fall von *Wendel*⁹¹⁾ (Magen); *Wangh*^{*} (Duodenum); *Strode* und *Fennel*^{**}) (Dünndarm) sowie die Fälle von *Huetter*²⁶⁾ (Ileocöalklappe) und *Lotheissen*⁴²⁾ (Anfangsteil des Colon ascendens). In allen diesen Fällen kommt der Dottergang als Ausgangspunkt nicht in Betracht. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, auch einen Teil der Enterokystome auf solche, völlig von der Darmwand abgeschnürte Cysten zurückzuführen. Man wird diese Genese ins Auge fassen müssen, wenn die Lage der Cysten sich nicht gut mit einer Ableitung vom Dottergang vereinbaren läßt.

Wir haben nun die erste Differenzierungsmöglichkeit der „*Adeomyome*“ ohne Zusammenhang mit der Darmschleimhaut bis zum Endstadium verfolgt und wollen fragen, ob sich auch bei den Chorista in gleicher Weise wie bei den Organoiden eine Differenzierung *in der Richtung zum Pankreasgewebe* findet, und welche Endprodukte sich dann bilden.

*Engel*¹⁵⁾ leitet die „*Carcinoide*“ von den embryonalen Epithelknospen ab, die sich aus ihrem Verbande lösen, und diese so umstrittenen Wucherungen sind in der Tat die einzige epitheliale Heterotopie, welche wir noch nicht in unserem Schema untergebracht haben. Ihre Einordnung stößt jedoch auf große Schwierigkeiten; stellen wir die „*Carcinoide*“ schlechthin auf den Platz C 4 und D 4 im Schema (Abb. 4), so würden wir damit die Auffassung vertreten, daß die Carcinoide Pankreasanlagen sind, in denen nur die „*Ausführgänge*“ und Inseln (C 4) oder schließlich nur die Inseln (D 4) zur Ausbildung gelangt wären, wie es in der Tat von *Saltykow*⁷²⁾ behauptet worden ist und auch von *Mathias*⁵¹⁾ angenommen wird. Gegen diese Ansicht spricht eine ganze Reihe von Tatsachen. Zunächst steht fest, daß in einer großen Zahl von „*Carcinoiden*“ der Bau der epithelialen Formationen durchaus *nicht dem Bau der Inseln entspricht*. Weiter ist die Hauptfundstätte der „*Carcinoide*“ die Appendix, ein Organ, in dem noch niemals ein akzessorisches Pankreas gefunden wurde. Auch die neuesten Untersuchungen von *Masson*⁵⁰⁾, *Maresch*^{48, 49)}, *Hasegawa*²¹⁾ u. a. haben zu einer Ablehnung der Pankreasnatur der „*Carcinoide*“ geführt. *Krompecher*³⁵⁾ rechnet die „*Carcinoide*“ zu seinen Basaliomen, und *Aschoff*⁴⁾ (4. Aufl. S. 924) schließt sich dieser Ansicht in gewisser Weise an und bezeichnet die „*Carcinoide*“ als „*Schleimhautnaevi*“, als Wucherungen von undifferenzierten Entodermzellen, die sich nach verschiedenster Richtung differenzieren und so zu verschiedenen gebauten Endprodukten führen können, ebenso wie es verschieden gebaute Epitheliome der Haut gibt.

^{*}) *Surgery, Obst. a. Gyn.* **37**, 785, 1923.

^{**}) Ebendorf, S. 781.

Ich möchte diese Ansicht *Aschoffs* etwas weiter ausführen und glaube eine allen Tatsachen gerecht werdende Auffassung der „Carcinoide“ dadurch gewinnen zu können, daß ich diese Wucherungen in 2 Gruppen teile, die allerdings, wie alle bisher besprochenen Bildungen, sich gelegentlich kombinieren können.

Zunächst glaube ich, daß im *Dünndarm*, wo auch anders differenzierte Pankreaskeime häufig vorkommen, tatsächlich Bildungen beobachtet sind, die

m) Wucherungen aus Inseln und Ausführgängen (C 4)

darstellen. *Saltykow*⁷²⁾ bildet in seiner Abb. 8 einen solchen Fall ab, der gar nicht anders gedeutet werden kann; ich habe ebenfalls eine derartige Wucherung aus der Pylorusgegend beobachtet [Fall 4 von *Delhougne*¹⁴⁾] und auch *Askanazy*⁶⁾ teilt eine weitere Beobachtung aus dem Magen mit. Da nach den neueren Untersuchungen es nicht mehr zweifelhaft sein kann, daß die Inseln sich aus demselben Ausgangsmaterial bilden, wie die Acini, nämlich den embryonalen Ausführgängen, so steht auch theoretisch der Annahme nichts entgegen, daß sich einmal nur Ausführgänge und Inseln aus dem embryonalen Ausgangsmaterial bilden sollten. Wann das geschieht, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Ich stelle mir vor, daß die mangelnde Verbindung der Ausführgänge mit dem Darmlumen dabei eine Rolle spielt, daß sich sozusagen aus den „Adenomyomen“ ohne Verbindung mit dem Darmlumen eine nur aus Inseln und noch nicht ausdifferenzierten Teilen (sog. Ausführgängen) bestehende „Drüse ohne Ausführgänge“ bilden mag. Diese Auffassung ist durchaus hypothetisch, wir können sie nicht beweisen. Ich kann als für sie sprechend nur die Tatsache anführen, daß alle Bildungen mit ausdifferenzierten Acini auch in den Darm mündende Ausführgänge besitzen. Es ist mir kein Fall bekannt geworden, daß ein Nebenpankreas sicher nachgewiesen keinen Ausführgang gehabt hätte.

Es erhebt sich nun die Frage, gibt es auch

n) Wucherungen, die nur aus Inseln bestehen (D 4) ?

Diese Frage ist recht schwer zu beantworten, denn wir haben kein sicheres Kriterium für die Diagnose „Inselgewebe“, wenn nicht andere Bestandteile des Pankreas zugegen sind. Der sog. „endokrine Bauotyp“ ist zwar recht bezeichnend für die endokrinen Drüsen, nicht aber nur für das Pankreas. Nun kommt von anderen endokrinen Drüsen hier nur das chromaffine System differential-diagnostisch in Betracht. Mit diesem werden wir uns noch auseinandersetzen müssen. Vorerst gilt es zu untersuchen, ob überhaupt „endokrine Bildungen“ in den „Carcinoiden“ vorkommen. Von einer Reihe von Untersuchern wird

festgestellt, daß sie niemals Bildungen vom Bau der Inseln in den „Carcinoiden“ gefunden hätten (*Hasegawa, Gübitz*¹⁸) u. a.). Auch ich konnte in meinem Material, welches 5 Appendix- und 2 Dünndarmcarcinoide umfaßt, zunächst nirgends epitheliale Bildungen finden, die man im Bau mit Inseln hätte vergleichen können. Niemals fand ich im Inneren der Epithelkomplexe Gefäße in der Anordnung, wie sie z. B. *Saltykow*⁷²) abbildet. Nun geht ja schon aus den Abbildungen *Saltykows* hervor, daß es solche Bildungen geben muß und eine Reihe anderer Autoren hat sie ebenfalls gefunden. Ich hätte demnach mit ihrem tatsächlichen Vorhandensein auch rechnen müssen, wenn es mir nicht gelungen wäre, in dem letzten Fall von Dünndarmcarcinoïd, den ich erst kürzlich beobachteten konnte, ebenfalls derartige Bilder nachzuweisen (Abb. 18). Nicht überall, sondern nur in den von der Schleimhaut weit abgelegenen Teilen fand ich sie, so daß es sich hier um eine Kombinationsform handelt, von der unten noch die Rede sein soll. Ich muß also feststellen, daß es im *Dünndarm* tatsächlich Wucherungen gibt, die man als nur aus Inseln aufgebaut ansehen muß. In der Appendix dagegen gibt es meiner Ansicht nach solche Wucherungen *nicht*. Ich habe sie in meinem allerdings kleinen Material von 5 Fällen nicht gesehen und habe auch in der Literatur keinen *einwandfreien* Fall gefunden. Wir können demnach annehmen, daß im *Dünndarm*, wo das Epithel zweifellos die Fähigkeit besitzt, Pankreasgewebe hervorzubringen, auch selten Wucherungen auftreten, die sich bis zum Ende der Entwicklungsmöglichkeit in dieser Richtung ausdifferenziert haben und somit nur aus Inselgewebe bestehen.

Ich muß betonen, daß solche Wucherungen sehr selten sind. Die meisten „Carcinoide“ des Dünndarms und alle „Carcinoide“ der Appendix lassen kein Inselgewebe erkennen. Sie erinnern, wie dies besonders *Krompecher* betont, an die von ihm aufgestellte Gruppe der

III. Basalzellenwucherungen (B 2).

Was sind nun diese Basalzellen und wie können wir sie in Beziehung zu den embryonalen Epithelknospen bringen? Auch auf diese Frage geben uns die Untersuchungen der Embryologen schon einige Auskunft. Unter Basalzellen verstehen wir mit *Krompecher* im weiteren Sinne die Zellen, von denen das Wachstum bzw. die Regeneration der epithelialen Bildungen ausgeht. Nach *Keibel-Mall* finden sich nun die Mitosen in der inneren Schicht des Darmepithels und in den Knospen. Diese werden demgemäß als lokalisierte Wucherungszentren bezeichnet. Unter Berücksichtigung der Verhältnisse an der Haut möchte ich nun annehmen, daß die „Carcinoide“ vom Bau der Basaliome dann zustande kommen, wenn die embryonale Knospe solide bleibt und *gar keine* Differenzierungsneigung zeigt. In diesem Falle werden nicht einmal „Ausführgänge“

gebildet, sondern die Wucherungen bleiben solide und behalten den embryonalen Charakter bei. Mit dieser Auffassung stehen alle Tatsachen im besten Einklang. Einmal ist verständlich, weshalb gerade die „Carcinoide“ gelegentlich „maligne“ werden, eine Tatsache, an der nicht zu zweifeln ist: sie bestehen dauernd aus einem undifferenzierten Zellmaterial. Weiter ist aber auch verständlich, weshalb gerade in den „Carcinoiden“ so verschiedenartige epitheliale Formationen beobachtet werden. Das indifferent bleibende Epithel kann stellenweise doch *Ansätze* zu einer Differenzierung machen, und zwar nach allen Richtungen, deren es an der Stelle des Sitzes der Wucherung fähig ist: im Dünndarm nach dem Drüsenepithel und dem Pankreas, in der Appendix nur nach der Richtung des Darmepithels hin. So werden sich gelegentlich nebeneinander inselähnliche Bildungen, ausführgangartige und schließlich auch darmdrüsenaartige Formationen finden. Alle zeigen nur *andeutungsweise*, daß es sich um Inseln usf. handelt, fast nie ist die Differenzierung so weit fortgeschritten, daß klar zu erkennen wäre, was man vor sich hat. Oft ist eine Lumenbildung stellenweise angedeutet, an anderen Stellen dringen Gefäßsprossen von den Seiten her eben in die Epithelkomplexe ein (Abb. 18), ohne daß man schon von einer Insel sprechen könnte usf.

Ich muß nun noch Stellung nehmen zu der neuesten Auffassung der „Carcinoide“ als Abkömmlinge der *Schmidtschen* Zellen, die zuerst von *Huebschmann*²⁵⁾ ausgesprochen, von *Masson* und *Maresch* (*Hasegawa*) weiter ausgeführt worden ist. Sie stützt sich auf die Tatsache, daß sich in den „Carcinoiden“ argentophile Granula darstellen lassen, die denen gleichen, welche sich mit derselben Methode auch in den *Schmidtschen* Zellen zeigen lassen. *Hasegawa* hat schon darauf hingewiesen, daß die von ihm betonten Beziehungen der „Carcinoide“ zu den *Schmidtschen* Zellen sich durchaus mit den von ihm ausdrücklich anerkannten *Engelschen* Anschauungen vertragen, da die *Schmidtschen* Zellen auch aus dem Entoderm hervorgehen. Es ist für mich deshalb kein Anlaß, auf die weiteren Folgerungen *Hasegawas* näher einzugehen, da mein Material nicht nach der Versilberungsmethode behandelt werden konnte, ich mir somit über die Berechtigung der weitgehenden Schlüsse, die vor allem *Masson* aus seinen Befunden zieht, kein eigenes Urteil bilden konnte. Ich möchte nur betonen, daß mir die Angelegenheit noch keineswegs so geklärt erscheint, wie die genannten Autoren behaupten*). Die Natur der *Schmidtschen* Zellen ist noch ganz unklar

*) *Anmerkung bei der Korrektur:* Erst jetzt ist mir eine Arbeit *Massone* im Original zugänglich geworden und zwar seine letzte zusammenfassende Darstellung: Appendicite neurogene et carcinoides, Annales d'anatomie pathologique médico-chirurgicales Bd. I, Heft 1, Januar 1924. In dieser Arbeit faßt *Masson* nochmals alle seine Anschauungen über die Natur der Carcinoide und ihre Beziehungen zu den „Neuromen“ und „Ganglioneuromen“ der Appendix zu-

[*Chuma*¹²)] und es ist durchaus nicht sicher, daß sie etwas mit dem chromaffinen System zu tun haben. Fest steht nur, daß sie Abkömmlinge des Entoderms sind und das genügt zunächst, um verständlich erscheinen zu lassen, daß in den Basalzellwucherungen dieselben (Lipoid-?) Reaktionen [*Aschoff*⁴)] auftreten, wie in den *Schmidtschen* Zellen. Meines Erachtens spricht die Silberreaktion höchstens dafür, daß die *Schmidtschen* Zellen die „Basalzellen“ des Darmepithels sind, irgendwelche Beziehungen zum chromaffinen System scheinen mir keineswegs durch diese Reaktion gesichert. Auch der Hinweis auf die neuerdings mehrfach untersuchten „Neurome“ in obliterierten Appendices kann als beweisend nicht ins Feld geführt werden. Die auf meine Anregung von Herrn Dr. *Krumbein* in unserem Institut vorgenommene Untersuchung dieser Wucherungen hat uns bisher nicht von der nervösen Natur dieser Bildungen überzeugen können.

Die von mir beobachteten Basalzellenwucherungen seien kurz aufgeführt:

Appendix: 16jähriger Geselle. Appendektomie wegen perforierender Appendicitis. Die Untersuchung ergab als Nebenbefund (Diar. 969, 1912) eine kirschkerngroße Wucherung 4 cm von der Spitze der Appendix.

sammen. Er stellt sich auf den Standpunkt, daß die Carcinoide als „Paragangliome“ aufzufassen sind, die von den *Kultschitzkyschen* (*Schmidtschen*) argentaffinen (*Masson*) Zellen der Lieberkühnschen Krypten abgeleitet werden müssen. *Masson* faßt die argentaffinen Zellen als die Ganglienzellen des von ihm beschriebenen Plexus mucosus oder periglandularis auf, die zwischen den Darmepithelen stecken, wie etwa die „Olfactoriuszellen im Riechepithel“. Die argentaffinen Zellen sollen eine Differenzierungsform des Entoderms sein, sie stellen das „Neuroendoterm“ dar und kommen dem ganzen Darmtractus zu. Durch Entzündungen werden die argentaffinen Zellen oder ihre undifferenzierten Vorstufen zur Wucherung gebracht, sie wandern aus dem Darmepithelverband in die Nerven des Plexus mucosus ein und differenzieren sich innerhalb der Nerven in vierfacher Richtung: zu Zellen vom Typ der Ganglienzellen, oder vom Typ der Neuroglia, oder zu „neurocrinen“ Zellen oder schließlich zu Zellen vom intestinalen Typ. Stärkere Wucherungen dieser *intraneuronalen* Zellen bilden die „Neurocarcinoide“. Durch Wucherung von sekundär aus den Nerven in das Bindegewebe ausgewanderten Zellen sollen dann die Carcinoide entstehen, die in ihren Zellen ebenfalls alle vier Differenzierungsmöglichkeiten der argentaffinen Zellen eingehen können. (Vgl. *Massons* Abb. 22 u. 26 mit meiner Abb. 18.) Ich kann hier nicht auf Einzelheiten der *Massonschen* Darlegungen eingehen. Sollten sie sich als richtig herausstellen, so hätte dies für meine vorliegende Arbeit nur die Folge, daß ich außer einer Differenzierung in Richtung auf das Pankreas und das Darmepithel noch eine Differenzierung des Entoderms in Richtung auf das „Neuroentoderm“ annehmen müßte. Für das wesentliche Ergebnis meiner Arbeit wäre das nicht von Belang. Ich muß aber betonen, daß mir die Auffassung *Massons* noch sehr der Nachprüfung bedürftig erscheint, um so mehr, als sie im Gegensatz zu allen bisherigen Entwicklungsgeschichtlichen Anschauungen steht. Bisher habe ich mich, auch bei Anwendung der *Massonschen* Technik, nicht von ihrer Richtigkeit überzeugen können und auch die Schlüsse der Arbeit *Schweizers*, Schweiz. Med. Wochenschrift 1922, Nr. 49/50, scheinen mir nicht zwingend zu sein.

2. 19jähriger Mann, 31 Tage nach akutem Appendicitisanfall operiert. Präp. E. 120. Prof. P. Prym. 3 cm von der Spitze entfernt befindet sich eine fast kirschgroße weißliche Tumormasse.

3. 20jährige Studentin. Appendix wegen chronischer Entzündung entfernt. Histologisch (Diar. 345, 1921) fand ich keine Zeichen einer frischen oder abgelaufenen Entzündung. Als Nebenbefund ergab sich die in Abb. 17 dargestellte Wucherung. Es handelt sich in dem abgebildeten Schnitt um einen der größten Schnitte durch die Wucherung, die somit mit bloßem Auge nicht zu erkennen war. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Wucherung von der Schleimhaut ausgeht. Nur an einer Stelle (\times) erreicht sie die Ringmuskulatur. Die Bildung saß im unteren (distalen) Drittel der Appendix.

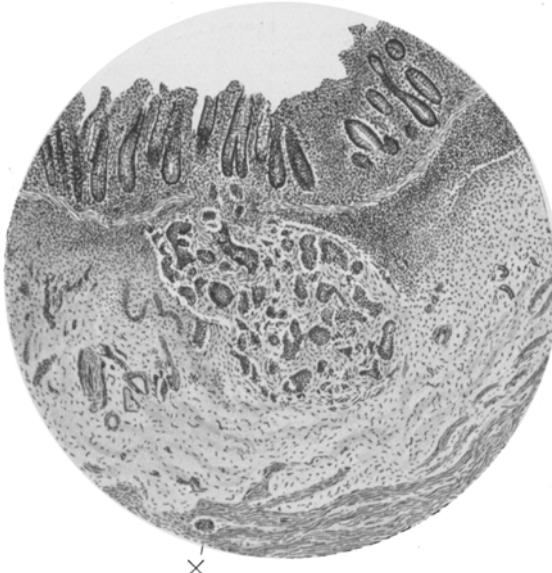


Abb. 17. Sehr kleine „Basalzellenwucherung“ der Appendix. (Fall 3); ganz undifferenzierte solide Epithelhaufen.

4. 22jähriges Mädchen wegen Blinddarmbeschwerden operiert. Diar. 488, 1911. An der Grenze von Appendix und Coecum fand sich eine kirschkerngroße Verdickung.

5. 35jährige Frau. Klinische Diagnose: Typhus abdominalis. S. 20, 1924. Dr. Schultz. Als Nebenbefund fand sich eine kolbige Aufreibung des Appendixendes von etwa Bohnengröße.

Dünndarm. 6. 58jähriger Mann. Klinische Diagnose: Cystitis, Pyelitis. S. 185, 1923. Prof. P. Prym. Gut erbengroßer Knoten oberhalb der Ileocöalklappe.

7. 79jährige Frau. Klinische Diagnose: Marasmus senilis. S. 94, 1907. Erbsengroßer Knoten im Pleum. Außerdem Divertikel im Kolon.

Der histologische Befund ist in allen Fällen derselbe. Es handelt sich stets um solche Epithelstränge, die nur gelegentlich eine Andeutung von Lumenbildung (Abb. 18 B) aufweisen, wie z. B. in Fall 6, von dem Abb. 18 genommen ist. In allen Fällen, mit Ausnahme von Fall 3, sind alle Schichten der Darmwand von der Wucherung betroffen. In Fall 5 und 6 finden sich auch unter der Serosa und im Ansatz des Mesenteriums

einige Zellhaufen. Nur in Fall 6 ließen sich, wie schon erwähnt, an einzelnen Stellen inselartige Bildungen finden (Abb. 18 A). In Fall 2, 6 und 7 sind die Epithelstränge in den tieferen Schichten der Darmwand (serosawärts) oft sehr schmal, etwa wie die Carcinomalveolen in einem Scirrhous der Mamma.

Fasse ich kurz zusammen, so möchte ich meinen, daß unter der Bezeichnung „Carcinoide“ zwei verschiedene Dinge zusammengefaßt werden, einmal eine *sehr hoch* differenzierte, nur aus Inseln bestehende Wucherung (D 4), die sehr selten ist und nur im Dünndarm vorkommt,

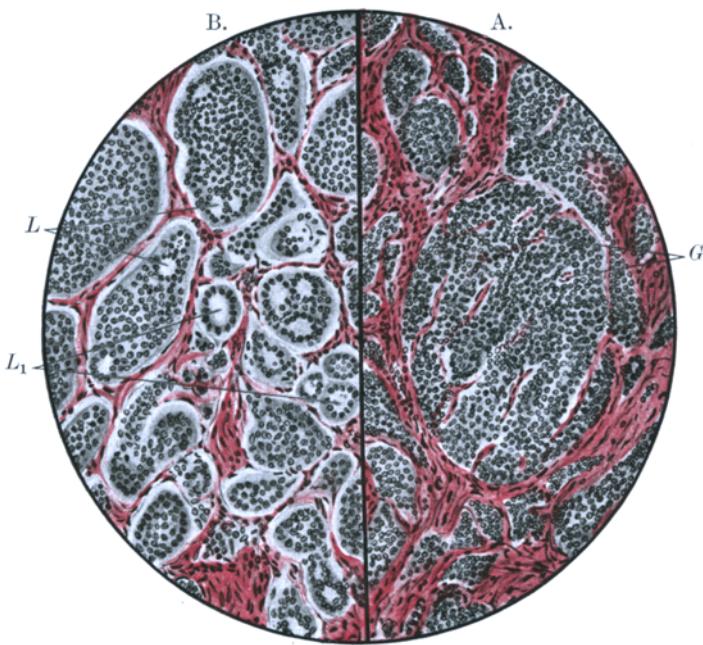


Abb. 18. Aus einer „Basalzellenwucherung“ des Dünndarmes. (Fall 6.) Hälfte A. aus der Tiefe. *Inselartige* Bildungen. Bei G Gefäße im Inneren der Epithelkomplexe. Hälfte B. aus den oberflächlichen Schichten. Bei L Andeutungen von Lumenbildungen (Rosetten) an einzelnen Stellen eines Epithelkomplexes. Bei L₁ ziemlich gut ausgebildete Drüsenschläuche.

und zweitens eine *sehr wenig* differenzierte Wucherung aus „Basalzellen“ (B 2), die sehr häufig ist und im ganzen Magen-Darmkanal vom Magen [Askanazy⁶⁾] bis in den Dickdarm vorkommen kann. Zu der ersten Gruppe darf man eine Wucherung nur rechnen, wenn der histologische Bau dem der Inseln *überall* und *genau* entspricht. In der zweiten Gruppe können *inselartige* Bildungen stellenweise auch zur Beobachtung kommen, sie zeigen aber nur andeutungsweise den endokrinen Bautyp und nehmen nur einen sehr geringen Teil der ganzen Wucherung ein, die an anderen Stellen Lumenbildungen oder ganz undifferenzierte epitheliale Schläuche zeigt.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend können wir also die *erworbenen* Heterotopien in 2 Gruppen einteilen, in

1. *die regeneratorischen Heterotopien und*
2. *die hyperplasiogenen Heterotopien.*

Der Ausbildung der regeneratorischen Heterotopien geht stets eine Defektbildung der Schleimhaut mit Einschluß der Muscularis mucosae voraus. Das heterotope Tiefenwachstum ist ein Regenerationsprozeß, der sehr häufig zur Bildung *atypischer* Epithelwucherungen führt. Besonders häufig geschieht dies im Verlauf chronisch entzündlicher Prozesse, bei welchen die regenerierten Epithelien mehrfach wieder zerstört werden, z. B. beim chronischen Magenulcus. Je stärker die Atypie, desto eher ist mit einer carcinomatösen Ausartung zu rechnen, die bei dieser Gruppe recht häufig in Frage kommt und vielfach sicher gestellt worden ist.

Der Entwicklung der hyperplasiogenen Heterotopien gehen stets hypertrophische oder hyperplastische Zustände der Schleimhaut voraus, die teils entzündlicher, teils anderer, noch unklarer Natur sein können. Die Heterotopien selbst sind nicht als entzündlich zu betrachten. Sie sind im Wesen gleichzustellen der „Adenomyosis“ des Uterus. Da sie meist einen sehr typischen Bau aufweisen, ist ihre Bedeutung für die Carcinogenese gering anzuschlagen.

Kombinationen beider Gruppen sind nicht selten, da Ulcusbildung und hyperplastische Zustände oft vergesellschaftet sind. In reinen Fällen ist eine Trennung jedoch sehr wohl möglich und wegen der verschiedenen Prognose auch von einiger Bedeutung.

Auch die Heterotopien auf *angeborener* Grundlage lassen sich in 2 Gruppen einteilen, in

1. *die atavistischen Heterotopien und*
2. *die dysontogenetischen Heterotopien.*

Die atavistischen Heterotopien sind beschränkt auf den Bereich der lymphatischen Apparate des Darmes. Sie stellen ein Tiefertreten der Darmdrüsen an Stellen dar, an denen normalerweise die Muscularis mucosae fehlt. Das Fehlen der Muscularis mucosae in dem Bereich der lymphatischen Apparate ist eine allen höheren Tieren gemeinsame Eigentümlichkeit. Da bei den niedersten Säugetieren darmdrüsenhaltige Lymphfollikel den normalen Zustand darstellen, ist die Bezeichnung atavistische Heterotopien gerechtfertigt.

Die dysontogenetischen Heterotopien können im Bereich des ganzen Magen-Darmkanals vorkommen. Zu ihnen werden alle in Abb. 4 in schematischer Form zusammengestellten Gewebsmißbildungen gerechnet. Alle werden auf die weit verbreiteten embryonalen Epithel-

knospen und Divertikel zurückgeführt. Sie stellen auf verschiedenen Stufen stehengebliebene Stadien verschiedener Differenzierungsrichtungen der Epithelknospen dar.

Die Differenzierung kann in jeder Richtung erfolgen, die auch normalerweise von dem Epithel des betreffenden Darmabschnittes eingeschlagen werden kann und darüber hinaus auch nach Richtungen, die normalerweise nicht eingeschlagen werden. Als maßgebend für die „Wahl“ der Richtung wird das „Milieu“ angesehen, vor allem die Beziehungen der Zellen der Epithelknospe zum Entoderm und zu den übrigen Zellen der Knospe, d. h. die Ausbildung oder das Fehlen eines Lumens.

Die erreichte Differenzierungshöhe ist von Einflüssen abhängig, die wir noch nicht überblicken können.

Phylogenetische Gesichtspunkte spielen nur eine untergeordnete Rolle. Nur ein kleiner Teil der akzessorischen Pankreasanlagen kann als Progonom aufgefaßt werden.

Für die weitaus größte Mehrzahl der akzessorischen Pankreasanlagen und für alle übrigen Bildungen ist die Annahme von Störungen der *Ontogenese* zum Verständnis völlig ausreichend. Alle hier besprochenen Gewebsmißbildungen werden deshalb unter der Bezeichnung

dysontogenetische Heterotopien

zusammengefaßt. Dabei ist für die Divertikel die Bezeichnung „Heterotopie“ in übertragenem Sinne angewendet.

Für die Carcinogenese spielen nur die ganz undifferenzierten „Basalzellenwucherungen“ eine bedeutendere Rolle. Von allen anderen Wucherungen hat sich noch niemals mit einiger Sicherheit ein Carcinom ableiten lassen.

Es bestätigt sich demnach auch für die dysontogenetischen Heterotopien, daß für die Umwandlung in echte Blastome nicht die Heterotopie des Epithels, sondern die Atypie oder eine geringe Differenzierung maßgebend ist.

Literaturverzeichnis.

- 1) *Albrecht, E.*, Münch. med. Wochenschr. 1901. — 2) *Albrecht* und *Arzt*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 4. 1910. — 3) *Anschütz* und *Konjetzny*, Die Geschwülste des Magens. Stuttgart 1921. — 4) *Aschoff*, Lehrbuch der Pathologie. 4. Aufl. 1919. — 5) *Aschoff* und *Bacmeister*, Die Cholelithiasis. Jena 1909. — 6) *Askanazy*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1 u. 2. — 7) *Beitzke*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914, S. 433. — 8) *Beitzke*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 64, 441. 1918. — 8a) *Bert* und *Fischer*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 6. 1911. — 9) *Broman* und *Rietz*, Dtsch. Südpolarexpedition. Bd. XIV. 1913. — 10) *Carbone*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 5, 217. 1889. — 11) *Christeller*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 33. 1922/23. — 12) *Chuma*, Virchows Arch. f. pathol. Anat.

- u. Physiol. **247**, 236. 1923. — ¹³⁾ *Cornil*, zit. nach *Florence*¹⁷⁾. — ^{13a)} *Cullen*, Surgery, Gyn., Obst. **35**, 1922. — ¹⁴⁾ *Delhougne*, Dtsch. Arch. f. klin. Chirurg. **129**, 1924. — ¹⁵⁾ *Engel*, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre **7**. 1921. — ¹⁶⁾ *Engel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**. 1923. — ¹⁷⁾ *Florence*, Amer. journ. of anat. **31**, 139. 1922. — ¹⁸⁾ *Gübitz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **242**, 264. 1923. — ¹⁹⁾ *Haga*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**. 1913. — ²⁰⁾ *Hallas*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**, 272. 1911. — ²¹⁾ *Hasegawa*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**. 1923. — ²²⁾ *Hauser*, Münch. med. Wochenschr. 1910. — ²³⁾ *Hauser*, Das chronische Magengeschwür usw. Leipzig 1883. — ^{23a)} *Heigel*, Prager med. Wochenschrift 1913. S. 608. — ^{23b)} *Herzog*, Zieglers Beiträge **55**, 177. 1913. — ²⁴⁾ *Hirschel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**, 167. 1904. — ²⁵⁾ *Huebschmann*, Rev. méd. de la Suisse rom. **30**. 1910. — ²⁶⁾ *Huetter*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **19**, 391. 1896. — ²⁷⁾ *Hulst*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1909. — ²⁸⁾ *Kaufmann*, Lehrbuch der Pathologie. 7. u. 8. Aufl. 1922. — ²⁹⁾ *Keibel* und *Mall*, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. — ³⁰⁾ *Kelsch*, Arch. de physiol. norm. et pathol. **5**, 406. — ³¹⁾ *Klaatsch*, Morphol. Jahrb. **19**. 1892. — ³²⁾ *Klein*, zit. nach *Florence*¹⁷⁾. — ³³⁾ *Konjetzny*, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **85**. 1913. — ³⁴⁾ *Konjetzny*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 595. 1923. — ³⁵⁾ *Krompecher*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **72**, 163. 1923. — ³⁶⁾ *Lauche*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **243**. 1923. — ³⁷⁾ *Lauche*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924 Nr. 19. — ³⁸⁾ *Lewis* und *Thyng*, Amer. journ. of anat. **7**, 505. 1908. — ³⁹⁾ *Linsmeyer*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914. — ⁴⁰⁾ *Löhlein*, Berlin. klin. Wochenschr. 1918. — ⁴¹⁾ *Löhlein*, Über die sog. follikuläre Ruhr. Fischer, Jena 1923. — ⁴²⁾ *Lotheissen*, Dtsch. Zeitschr. f. klin. Chirurg. **179**. 1923. — ⁴³⁾ *Lubarsch*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. Pathol. **6**, 993. — ⁴⁴⁾ *Lubarsch*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 10. Tag. 1906, S. 208. — ⁴⁵⁾ *Ludwig*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1913, S. 289. — ⁴⁶⁾ *Lunghetti*, zit. nach *Florence*¹⁷⁾. — ⁴⁷⁾ *Magnus-Asleben*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**, 137. 1903. — ⁴⁸⁾ *Maresch*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16. — ⁴⁹⁾ *Maresch*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 813. — ⁵⁰⁾ *Masson*, zit. nach *Hasagawa*²¹⁾. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **32**. 1921/22. — ⁵¹⁾ *Mathias*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**, 424. 1922. — ⁵²⁾ *Mertens* und *Stahr*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **135**. 1916. — ⁵³⁾ *Meyer, R.*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1906, S. 216. — ⁵⁴⁾ *Meyer, R.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **195**. 1909. — ⁵⁵⁾ *Meyer, R.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, Nr. 15. — ⁵⁶⁾ *Moskowicz*, Dtsch. Arch. f. klin. Chirurg. **122**, 444. 1923. — ⁵⁷⁾ *Muthmann*, Anat. Hefte **48**, 65. 1913. — ⁵⁸⁾ *Nauwerck*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **12**. 1893. — ⁵⁹⁾ *Nauwerck*, Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 35, 36. — ⁶⁰⁾ *Neumann*, Zeitschr. f. Heilk. **11**. 1870. — ⁶¹⁾ *Oppel*, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. Bd. II. S. 313. 1897. — ⁶²⁾ *Ossler*, zit. nach *Florence*¹⁷⁾. — ⁶³⁾ *Orth*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1901. 3. Tag. — ⁶⁴⁾ *Orth*, Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 29. — ⁶⁵⁾ *Petitpierre*, Inaug.-Diss. Lausanne 1923. — ⁶⁶⁾ *Plaut*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1923/24, H. 8. — ⁶⁷⁾ *Preusse*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. 1915. — ⁶⁸⁾ *Puskeppelies*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 361. 1923. — ⁶⁹⁾ *Quensel*, zit. nach *Lubarsch*⁴³⁾. — ⁷⁰⁾ *Retterer*, zit. nach *Florence*¹⁷⁾. — ⁷¹⁾ *Richter*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**, 199. 1906. — ⁷²⁾ *Saltykow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**. 1912. — ⁷³⁾ *Sampson*, Amer. journ. of obstetr. a. gynecol. **4**. 1922. — ⁷⁴⁾ *Schaetz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **241**. 1923. — ⁷⁵⁾ *Schaffer*, Lehrbuch der Histologie. 2. Aufl. 1922. — ⁷⁶⁾ *Schmincke*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 1. — ⁷⁷⁾ *Schridde*, Die ortsfremden Epithelgewebe. Fischer, Jena 1909. — ⁷⁸⁾ *Schridde*,

Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**, 150. 1904. — ⁷⁹⁾ *Schultze*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**, 99. 1905. — ⁸⁰⁾ *Schultze*, Verhandl. d. dttsch. pathol. Ges. 1905, S. 215. — ⁸¹⁾ *Schumann*, Inaug.-Diss. Zürich 1907. — ⁸²⁾ *Smith*, zit. nach *Florence*¹⁷⁾. — ⁸³⁾ *Sobotta*, Lehrbuch der Histologie. 2. Aufl. — ⁸⁴⁾ *Stöhr*, Lehrbuch der Histologie. — ^{84a)} *Symmers*, Annals of Surgery **70**, 183. 1919. — ⁸⁵⁾ *Thorel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**, 281. 1903. — ⁸⁶⁾ *Tobler*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **29**. 1923. — ⁸⁷⁾ *Trappe*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **1**, 118. 1907. — ⁸⁸⁾ *Versé*, Arb. a. d. pathol. Inst. Leipzig **1**, H. 5. 1908. — ⁸⁹⁾ *Volmer*, Arch. f. klin. Chirurg. **86**, 160. 1908. — ⁹⁰⁾ *Weisshaupt*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 24. 1916. — ⁹¹⁾ *Wendel*, Arch. f. klin. Chirurg. **95**, 894. 1911. — ⁹²⁾ *Woodward*, zit. nach *Orth*⁶⁴⁾. — ⁹³⁾ *Wright*, Boston soc. of med. science **5**. 1901.

Anmerkung bei der Revision: Leider wurde ich erst jetzt durch eine Mitteilung des Autors aus einem anderen Anlasse auf die Arbeit *R. Meyers* in Bd. 71 der Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1912 aufmerksam, in der eine ganze Reihe von Fällen gerade der selteneren Eefunde von dysontogenetischen Heterotopien verzeichnet ist. *R. Meyer* hat sein Material nach anderen Gesichtspunkten geordnet. Bezüglich der Genese findet sich aber insofern Übereinstimmung mit den hier vorgetragenen Anschauungen, als auch *Meyer* Störungen in der Ontogenese für die Entstehung dieser Bildungen verantwortlich macht.

Obwohl ich bei der Besprechung der dysontogenetischen Heterotopien auf eine Vollständigkeit der Literaturangaben ausdrücklich verzichtet habe (s. S. 55), sehe ich mich doch zu diesem Nachtrag veranlaßt im Hinblick auf das große und wertvolle Material, welches in der Arbeit von *R. Meyer* zusammengestellt ist.
