

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg,
Hamburg [Leiter: Prof. Dr. J. Heine].)

Über das Carcinoid des Darmes.

Von

Dr. Werner Selberg.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. April 1940.)

In der Klinik und Pathologie der Carcinoide haben sich in den letzten Jahren neue Gesichtspunkte ergeben. Im Zusammenhang damit berichte ich über 55 Fälle mit Darmcarcinoiden, die in den letzten Jahren bei uns beobachtet wurden.

Unsere bisherigen Kenntnisse über die Carcinoide sind zum allergrößten Teil erst in den letzten 40 Jahren zusammengetragen worden. Ein Rückblick auf die Geschichte der Carcinoidforschung läßt 3 Etappen erkennen: 1. Die Bemühungen um die grobe Klassifikation dieser Geschwülste. Als eigenartige Carcinome waren schon vor der Jahrhundertwende solche Tumoren der Appendix oder des Ileums, die Metastasen gesetzt hatten, veröffentlicht worden (*Langhans* 1867, *Lubarsch* 1888, *Ransom* 1890). Auf dem Pathologenkongreß 1907 einigte man sich schließlich dahin, sie von den Carcinomen wegen ihres meist gutartigen Verhaltens abzutrennen und gab ihnen auf Vorschlag *Oberndorfers* den Namen Carcinoid, womit auf den carcinomähnlichen histologischen Aufbau Bezug genommen wurde. Diese Bezeichnung hat sich schnell durchgesetzt und wird seitdem auch in der fremdsprachlichen medizinischen Literatur für diese Geschwülste im allgemeinen angewandt. Nur vereinzelt wird allerdings in der russischen und italienischen Literatur noch der Ausdruck Carcinoma solid. benignum oder Epitheliom gefunden.

Nachdem soweit Einigung über die Einordnung dieser Neubildungen erzielt war, beherrschte die Diskussion über ihre Histogenese die 2. Etappe der Carcinoidforschung. Anfangs wurden sie, da die ersten an chronisch entzündeten Wurmfortsätzen gefunden wurden, von *Milner* für das Produkt einer chronischen Entzündung, und zwar einer hyperplastischen Lymphangitis gehalten, wobei als Parenchymzellen Endothelien angesprochen wurden. Wenig später wies *Saltykow* auf die Ähnlichkeit der Carcinoidzellnester mit den Pankreasinseln hin. So rechnete er die Carcinoide zu den dysontogenetischen Heterotypien und leitete die Carcinoide von versprengten Pankreaskeimen ab. Überzeugend geklärt wurde die Histogenese erst 1924 durch *Masson*. Er wies die gelben Zellen im Darmepithel als den Ausgangsort der Carcinoide nach, indem er eine beiden gemeinsame histochemische Reaktion, die argentaffine Reaktion, fand und zugleich die Ausknospung von gelben Zellen in die

Submucosa (Bourgonnement) an histologischen Präparaten vorweisen konnte. Damit war die wichtigste Frage in der Carcinoidforschung geklärt. Die *Massonschen* Untersuchungen wurden zugleich der Ausgangspunkt der 3. Etappe. Schon er hatte von Tumeurs endocrines gesprochen, ohne sichere Anhaltspunkte dafür zu haben. Diese wurden erst nach und nach in Verbindung mit der Suche nach der Funktion der gelben Zellen zusammengetragen. Die Schlußpunkte in dieser Entwicklung, auf die später näher einzugehen sein wird, sind der Nachweis einer blutdrucksteigernden, adrenalinähnlichen Substanz in den Carcinoiden durch *Unna* und *Feyrter* im Jahre 1936 und die Aufstellung der Lehre von den diffusen endokrinen epithelialen Organen durch *Feyrter* im Jahre 1938.

Während sich so über die Carcinoidfrage von pathologisch-anatomischer Seite ein sehr großes Schrifttum entwickelt hat, ist das klinische Beobachtungsmaterial dazu unverhältnismäßig spärlich geblieben. Wohl sind zahlreiche kasuistische Beiträge, zuletzt vor allem von amerikanischer Seite dazu geliefert worden, doch sind die Häufigkeit und die klinischen Kennzeichen vor allem der malignen Carcinoiden den Klinikern offenbar zu wenig bekannt, als daß jemals die Diagnose oder auch nur die Verdachtsdiagnose auf Carcinoid gestellt worden wäre.

Somit beanspruchen die Darmcarcinoiden heute unser besonderes Interesse aus zweierlei Gründen: Einmal wegen ihrer Abkunft von den gelben Zellen des Darmes, in deren Funktion durch sie vielleicht ein Einblick gewonnen werden kann. 2. Wegen ihrer klinischen Bedeutung in der Differentialdiagnose des Darmverschlusses. Das betrifft vor allem die metastasierenden Formen des Carcinoids.

Wir wollen zu beiden Fragen an Hand unserer Fälle mit Darmcarcinoiden Stellung nehmen, die wir in den letzten 6 Jahren unter fast 14000 Sektionen (53 Fälle) und unter dem Operationsmaterial (2 Fälle) gefunden haben, wobei die Appendixcarcinoiden ausgelassen wurden. Es ist dies die bei weitem größte Zahl von Carcinoidfällen, die unter den obigen Gesichtspunkten gesammelt und untersucht worden ist. Im einzelnen handelt es sich dabei um 53 Dünndarmcarcinoiden, darunter 9 maligne (= metastasierende) und je 1 Carcinoid des Coecums und Rectums, ersteres mit Metastasen. Alle sind histologisch genau nachgeprüft. Zur klinischen Auswertung wurde in allen Fällen die Krankengeschichte, insbesondere die Anamnese herangezogen. Zwei Carcinoidträger davon sind außerdem vom Verfasser längere Zeit selbst klinisch beobachtet worden. Bevor wir die obigen Fragen im einzelnen erörtern, seien unsere allgemeinen Erfahrungen über die Dünndarmcarcinoiden und im speziellen ihre Häufigkeit und Verteilung mitgeteilt, weil selbst hierüber die unterschiedlichsten Angaben gemacht worden sind.

Es handelt sich im allgemeinen um pfefferkorn- bis haselnußgroße Knoten, die breitbasig aufsitzend in das Darmlumen hineinragen und von

Darmschleimhaut überzogen sind. Häufig sind sie auf der Unterlage verschieblich, keines von unseren ist polypös gestielt. Sie sind zumeist im Dünndarm zu beobachten, in dessen Schleimhaut sie unregelmäßig verteilt liegen.

Daß sie die dem Mesenterialansatz gegenüberliegenden Schleimhautteile bevorzugen, kann ich nicht bestätigen. Unter 17 daraufhin kontrollierten Carcinoiden sitzen 5 am Mesenterialansatz, 7 gegenüber und 5 dazwischen. Sie bevorzugen also nicht eine besondere Stelle der Darmzirkumferenz, aus der, wie es geschehen ist, Rückschlüsse bezüglich der

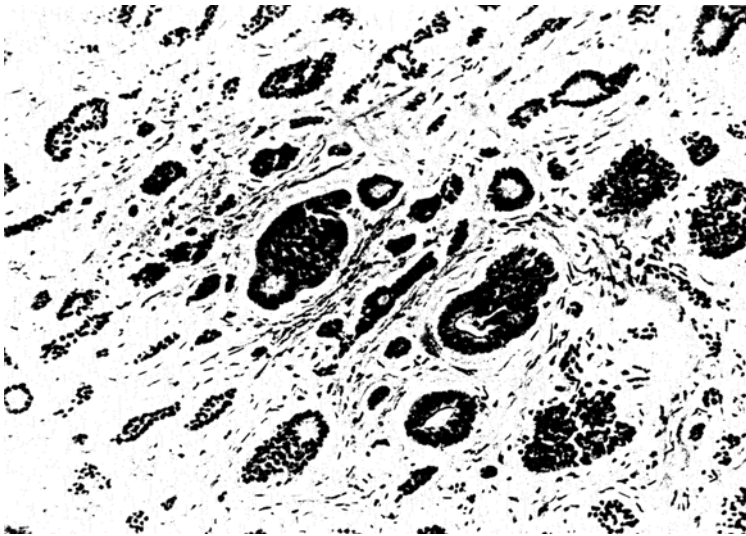


Abb. 1. Typisch gebautes gutartiges Carcinoid des Ileums. 168fache Vergrößerung.

Histogenese der Carcinoide gezogen werden könnten. Verwechselt haben wir diese kleinen Tumoren makroskopisch gelegentlich mit Fibromen, Myomen, Neurofibromen, Lymphangiomen und Metastasen. Als wichtiges Unterscheidungsmerkmal bewährte sich uns die besonders feste Konsistenz der Carcinoide, und etwa in der Hälfte der Fälle die charakteristische gelbe Schnittfläche, die in den übrigen Fällen allerdings graugelb oder nur grau gefärbt ist.

Histologisch findet sich bei den gutartigen Formen allermeist das typische Bild:

Alveolärer Aufbau, wobei die Alveolen aus epithelähnlichen zu Verbänden vereinigten Zellen bestehen. Die Zellen selbst sind alle gleich groß mit chromatinreichen, dunklem, rundem Kern. Zwischen den Alveolen reichliches, meist rein bindegewebiges Stroma. Die Größe der Geschwulstzellen entspricht etwa dem doppelten Umfange eines gewöhnlichen

Lymphocyten. Am Rande der Nester häufig mehr zylindrisch geformte Zellen, die rosettenartig gelagert sind und eine kleine Höhle einschließen. Mitosen sind fast nie zu beobachten. Viel seltener kommen stromaarme Bilder zur Beobachtung, womit ein drüsenähnlicher Aufbau des Geschwulstparenchyms fast immer verbunden ist. Die Geschwülste liegen vornehmlich in der Submucosa. Die darüberliegende Schleimhaut ist meist verändert. Die Krypten sind geschwunden, die Zotten großenteils geglättet. Geschwürsbildung auf der Kuppe der Knoten ist von uns nur einmal beobachtet worden, regressive Veränderungen kommen bei diesem Geschwulstgewebe eben kaum vor. Häufiger findet sich an der Kuppe eine zentrale Eindellung, die wohl durch eine stärkere Wucherung an den Randteilen des Knotens zu erklären ist. In den meisten Fällen liegen diese Knoten nicht streng umschrieben in der Submucosa des Darmes, sondern durchziehen mit Zellnestern auch die Lymph- und Spalträume der angrenzenden Gewebsschichten zum Teil bis unter die Serosa reichend. Bei dieser an das Bild scirrhöser Magenkrebses erinnernden Anordnung kommt es leicht zu Schrumpfungen des Gewebes. In solchen Fällen sehen wir mehrfach die Serosa und Muscularis trichterförmig eingezogen. Auch lumenwärts in der Muscularis mucosae und sogar in den Lymphgefäßen der Mucosa selbst haben wir häufig verzelte Zellnester gefunden. Hierbei handelt es sich also um ein infiltratives Wachstum, jedoch ist dieses niemals destruierend. Folglich dürfen diese Tumoren, soweit sie ohne Metastasen sind, biologisch als gutartig angesehen werden.

Über die absolute Häufigkeit dieser gutartigen Dünndarmcarcinoide liegen weit auseinandergehende Angaben vor. Das liegt offenbar einmal in der ganz verschiedenen Alterszusammensetzung des jeweiligen Sektionsmaterials und ferner in der verschiedenen Gründlichkeit, mit der die Därme bei den Sektionen auf Dünndarmcarcinoide hin kontrolliert werden.

So gibt *Ariel* die Häufigkeit der Dünndarmcarcinoide in seinem gesamten Material mit 0,02%, *Feyrter* mit 1,4% an, womit die beiden Extreme genannt wären. Die meisten Angaben bewegen sich dazwischen, also um 0,1—0,4% (*Porter* und *Whelan* 0,34%, *Humphreys* 0,25%). Die gründlichste Statistik stellt zweifellos diejenige von *Feyrter* dar, der jahrelang die Därme auf Carcinoide hin genau untersucht hat und dabei sicherlich auch die kleinsten nicht übersehen hat. Bei uns fanden sich die Dünndarmcarcinoide in 0,49%, also fast in einem halben Prozent aller seziierten Fälle, wobei uns immer noch die kleinsten, d. h. hirsekorngroßen und kleineren entgangen sein mögen. Schon so sind sie damit vor den Lipomen und versprengten Pankreaskernen die häufigsten Tumoren des Dünndarmes bei uns. Überdies besteht offenbar ein großer Unterschied zu der Häufigkeit der Appendixcarcinoide hier nicht, da diese etwa in 0,3—0,4% aller Appendektomien gefunden werden sollen, wenn man den Wurmfortsatz in drei Stufen schneidet (*Bretschger* 0,46%, *Forbus* 0,4%, *Jones* 0,2%, *Price* 0,4%). Entgegen der meist vertretenen Ansicht sind wir mit *Feyrter* der Meinung, daß die Ileumcarcinoide im ganzen eher häufiger als die des Wurmfortsatzes vorkommen, wenn auch eine zuverlässige Sektionsstatistik der Appendixcarcinoide wegen der häufig vorher chirurgisch entfernten Wurmfortsätze nicht aufgestellt werden kann.

Instruktiver und für Vergleiche besser geeignet als die auf die Gesamtheit ist die auf die Altersklassen der Sezierten bezogene Häufigkeit. Unter 9643 Sektionen der letzten 4 Jahre fanden sich die Dünndarmcarcinoide bei den unter 50jährig Verstorbenen in 0,1%, bei den über 50jährig Verstorbenen in 0,6% der Fälle. Damit ist die größere Häufigkeit der Dünndarmcarcinoide im Alter eindeutig demonstriert. Das Durchschnittsalter für alle Carcinoidträger an unserem Material ist 66 Jahre, und zwar ist es für beide Geschlechter nahezu gleich. Die Häufigkeit für die einzelnen Lebensjahrzehnte vorzulegen, erübrigt sich, weil die vorhandenen Zahlen dafür zu klein sind und damit die Fehler zu groß werden. Immerhin läßt sich errechnen, daß die Häufigkeit von 0,6% auch in den einzelnen Lebensjahrzehnten nach dem 50. Lebensjahr ungefähr gleich bleibt, also keine Zunahme bis zu einem bestimmten Alter zeigt. Auch hierzu bilden die Appendixcarcinoide einen Gegensatz, da sie am meisten bei 20—30jährigen gefunden werden. Allerdings ist *Bretschger* der Ansicht, daß dieses auf einer Täuschung beruht, weil eben bei Älteren viel seltener ein Appendixcarcinoid durch eine akute Appendicitis kompliziert, damit operiert und als solches erkannt wird. Diese Möglichkeit ist durchaus zugegeben. Die Entscheidung können nur genaue, besonders darauf gerichtete, gleichzeitige Untersuchungen am Operations- und Sektionsmaterial treffen.

In einer größeren Anzahl der Fälle findet sich nicht ein einzelnes, sondern multiple Carcinoide im Dünndarm, die bald nebeneinander auf einer Schleimhautfalte, bald durch mehrere Darmschlingen voneinander getrennt in der Darmwand sitzen. Und zwar sind es 24 von unseren 53 Fällen, in denen sich multiple meist 2—5, in vereinzelt Fällen über 10, in einem sogar über 15 solcher kleiner Tumoren verstreut finden.

Über die Häufigkeit in den einzelnen Darmabschnitten liegen ziemlich übereinstimmende Ergebnisse vor. Die Mehrzahl wird im unteren Abschnitt des Dünndarmes, im Ileum, gefunden. 48 solcher im Ileum stehen in unserem Material 3 im Jejunum gegenüber, wobei als Grenze zwischen beiden Abschnitten etwa die Hälfte des ganzen Dünndarmes angenommen wird. Das Verhältnis der Anzahl der Carcinoide in beiden Darmabschnitten beträgt also etwa 1 : 15. Die Verteilung im Ileum ist im einzelnen folgende:

| | |
|-----------------------|----|
| Oberes Ileum | 4 |
| Mittleres Ileum . . . | 26 |
| Unteres Ileum | 18 |

Anfangs wurde neben der Appendix der untere Dünndarm überhaupt für die alleinige Lokalisation des typischen Carcinoids gehalten. Erst nach und nach kam es auch an anderen Abschnitten des Darmtractus zur Beobachtung. So wurden bis jetzt gutartige Carcinoide außer am Jejunum und Ileum an folgenden Stellen gefunden und mitgeteilt: Am

1. Magen 10 Fälle (*Bailey, Feyrter* [2], *Plaut, Vittorio, Porter* [2], *Askanazy* [2], *Palttauf*).
2. Duodenum 10 „ (*Raiford, Semsroth, Wolfer, Porter, Feyrter* [4], *Stammmler, Verfasser*).
3. Gallenblase 2 „ (*Joel, Porter*).
4. Meckelsches Divertikel 9 „ (*Price, Steward und Taylor, Hertzog und Carlson* [2], *Kaspar, Stammmler, Collins, Oberndorfer, Doppler*).
5. Colon 4 „ (*Saltykow, Brunschwig, La Manna, Humphreys*).
6. Rectum 8 „ (*Stammmler, Martin, Feyrter* [5], *Verfasser*).

Von dem typischen makro- und mikroskopischen Bild weichen nur diejenigen des Duodenums offenbar ab. Sie sind sehr klein, mikroskopisch mehr solide als drüsig gebaut und nur mit wenig Stroma ausgestattet, so daß sich Bilder ergeben, die durchaus an Pankreasinseldgewebe erinnern. In dem vom Verfasser beobachteten Fall, der vom Marienkrankenhaus in Hamburg zur Verfügung gestellt wurde, fand sich eine solche carcinoide Wucherung mikroskopisch klein in einer Wucherung von *Brunnerschen* Drüsen. Eine ganz ähnliche Beobachtung liegt von *Feyrter* vor. Die Jejunumcarcinoide werden von manchen für ebenso selten wie die des Duodenum gehalten. Aus der Literatur ist es schwer, sich ein endgültiges Bild darüber zu machen, da die Abgrenzung des Jejunum gegen das Ileum verschieden vorgenommen wird und zumeist darüber in den kasuistischen Beiträgen keine Angaben gemacht werden. Im Dickdarm kam bei uns nur 1 Fall mit gutartigem Carcinoid zur Beobachtung, bei dem sich ein kirschgroßer solcher Tumor 10 cm oberhalb des Anus im Rectum fand. Carcinoide kommen also im ganzen Verlauf des Magendarmkanals, in der Gallenblase und im *Meckelschen* Divertikel vor. Das entspricht nun ganz der Verteilung der gelben Zellen, die 1903 erstmalig von *Schmidt* beschrieben wurden. Sie liegen nämlich im Oberflächenepithel und in den Krypten des ganzen Darmes, von der Kardia bis zum Analring, in den *Brunnerschen* Drüsen sowie auch in dem Anfangsteil des Ductus pancreaticus (*Kull*), ferner im Ductus choledochus und in den kleineren Gallenwegen (*Peyron*). Über diese Zellen hat sich eine mächtige Literatur angesammelt, und sie sind unter zahlreichen Namen bekannt: Silberzellen, *Kultschitzkysche* Zellen, *Ciaccio-Massonsche* Zellen, enterochrome Zellen und als basalgelb gefärbte Zellen. Sie liegen verstreut zwischen den exokrinen Epithelzellen der Schleimhaut, meist einzeln und ohne immer die Lichtung zu erreichen. Sie haben die Fähigkeit der Knospung und Aussprossung in die Tiefe (*Masson, Feyrter, Schack*). Mit der stärksten Vergrößerung manchmal auch schon so nachweisbar finden sich im Plasma der gelben Zellen feine Granula, die die sogenannte chromaffine und argentaffine Reaktion geben. Das heißt in einem Fall färben sich die Granula bei Fixierung in kaliumbichromathaltigen Flüssigkeiten braun, was auf die Bildung von Chinhydrinen zurückgeführt wird und im anderen Falle reduzieren sie ammoniakalisches Silber-

hydroxyd zu metallischem Silber. Beides sind Nachweismethoden für Di- und Polyphenole in Ortho- und Parastellung. Die in der Nervenhistologie übliche Silberimprägnation hat übrigens mit dieser argentaffinen Reaktion nichts zu tun. Die Polyphenole sind wegen ihrer großen Empfindlichkeit gegen postmortale Veränderungen meist nur an operativ gewonnenem Material nachweisbar. Am Obduktionsmaterial erhielten wir nur in wenigen Fällen zufriedenstellende Präparate.

Dasselbe histochemische Verhalten zeigen die Granula der Carcinoidzellen, deren Chromaffinität und Argentaffinität 1924 *Masson* entdeckte. Durch den Nachweis der Ausknospung und des Auswanderns von gelben Zellen in die Submucosa (Endophytie nach *Feyrter*), erklärte er zugleich die Lage der Carcinoiden, die niemals in der Mucosa, sondern stets in der Submucosa liegend angetroffen werden. Diese Beweisführung der Abstammung der Carcinoiden ist seitdem allgemein anerkannt, wenn sich auch einige Nachuntersucher von der Ausknospung nicht überzeugen konnten (*Hampferl, Sprafke, Rössle*). In die Untersuchungen, die sich an den gelben Zellen im wesentlichen mit der histochemischen Klärung ihrer Granula und deren Funktion befassen, wurden von nun an die Carcinoiden als die geschwulstmäßigen Hyperplasien dieser Zellen einbezogen.

Außer der chromaffinen und argentaffinen Reaktion wurden noch weitere dieser Granula zukommende Eigenschaften gefunden, so die Murexidreaktion und gelbe Diazoreaktion durch *Jacobson*, die Affinität zur Osmiumsäure und Bleisalzen (Plumbophilie) durch *F. B. Mallory* und schließlich ihre goldgelbe Fluoreszenz im ultravioletten Licht durch *Erös*. Die beste Methode ist jedoch die argentaffine Reaktion in der von *Masson* angegebenen Weise geblieben, weil sie die elektivste ist. Die übrigen Reaktionen werden zum Teil auch von anderen Zellsystemen im Organismus gegeben. Voraussetzung für die argentaffine Reaktion ist nur wie auch für alle anderen die Fixierung des Materials mit Formalin bzw. Müllerformol (*Feyrter*). Auf Grund seiner Befunde sprach sich *Masson* bereits für die endokrine Funktion der gelben Zellen aus, deren Bedeutung bis dahin völlig unklar war. Heute wird diese Anschauung von normalanatomischer Seite durch Untersuchungen der *Claraschen* Schule in Leipzig und von pathologisch-anatomischer Seite durch Untersuchungen des Danziger Pathologen *Feyrter* unterbaut. Konnten erstere durch histochemische Analyse an gelben Zellen zeigen, daß der chromaffine Körper ein Propigment darstellt und dem Adrenalin nahesteht, so gelang es dem zweiten in Zusammenarbeit mit den Pharmakologen im Tierversuch in den Carcinoiden einen Stoff nachzuweisen, der blutdruck- und blutzuckerwirksam ist und Ergotaminumkehr zeigt, also dem Adrenalin außerordentlich nahesteht, wenn nicht vollkommen identisch mit ihm ist. Leider lassen sich die daraus gezogenen Folgerungen, nämlich die gelben Zellen dem chromaffinen System zuzurechnen

und die Carcinoide den Phäochromozytomen gleichzusetzen, nicht ohne weiteres ziehen. Erstens zeigt das chromaffine System und seine Tumoren die obige argentaaffine Reaktion nicht und zweitens bestehen doch sehr starke morphologische Unterschiede zwischen beiden Zellsystemen. Darum faßt *Feyrter* die zahllosen gelben Zellen des Magen-Darmtractus zu einem eigenen diffusen endokrinen Apparat, dem Gelbe-Zellen-Organ, wie er es nennt, zusammen, ohne jedoch über seine Funktion mehr als Vermutungen auszusagen können. Nach seiner Ansicht nun stellen die Carcinoide, als tumorartige Wucherungen der gelben Zellen den gestaltlichen Ausdruck eines übergeordneten Krankheitsbildes dar, das vielleicht endokriner Natur ist. Damit würde den kleinen gutartigen Carcinoiden des Darmes, die bisher als rein autoptischer Nebenfund angesehen wurden, eine ganz neuartige Bedeutung zukommen.

Hiervon ausgehend haben wir im einzelnen unsere 53 sezierten Fälle auf die Zusammengehörigkeit von Carcinoid und einem bestimmt gartetem Krankheitsbild untersucht. Auffällig ist zunächst gewiß die Altersverteilung. Obwohl unter den Gesamtsektionen die Zahl der Frauen nur wenig hinter der Zahl der Männer zurücksteht, finden sich 41 Männer neben nur 12 Frauen in unserem Material, während sich die Durchschnittsalter der beiden in gleicher Höhe bewegen. Auch anderen ist dieser Unterschied aufgefallen. *Versé* hat den Anteil des männlichen Geschlechts einmal mit 81,5% angegeben. Sonst wurde die Differenz meist nicht so groß gefunden. Umgekehrt liegen die Verhältnisse ja bei den Appendixcarcinoiden, die in der überwiegenden Mehrzahl bei weiblichen Individuen gefunden werden, ohne daß die Ursache dafür bekannt wäre. Die einzig mögliche Erklärung für den Fall der Darmcarcinoide scheint mir in der vermehrten Neigung des männlichen Geschlechts zur Tumorentwicklung im Bereich des Magen-Darmkanals zu liegen (s. u.). Darüber hinaus auf irgendwelche hormonalen Wechselbeziehungen zwischen den männlichen Keindrüsen und den Carcinoiden zu schließen, boten die Befunde keine Handhabe.

In Anlehnung an die *Feyrter*schen Beobachtungen über die Häufung bestimmter Leiden bei Carcinoidträgern haben wir dieselben auf Gefäßkrankheiten, Cholesterinstoffwechsel, Gallenblasenveränderungen, bakterielle Erkrankungen, Leberschrumpfung und Herzklappenveränderungen hin durchforscht. Die Ergebnisse sind folgende:

Unter 53 Carcinoidträgern hatten am:

I. *Intestinaltractus*:

1. Alte Cholecystitis und Cholelithiasis . . . 15
2. Ulcusleiden 11
3. Lebercirrhose —

II. *Herz- und Gefäßsystem*:

1. Alte oder frische Endocarditis 10
3. Sehr starke Atherosklerose 6
3. Hypertonie (klinisch) 7

III. *Allgemeininfektion:*

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Lentasepsis | 1 |
| 2. Kokkensepsis | 2 |

IV. *Endokrine Erkrankungen:*

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. Akromegalie | 2 |
| 2. Diabetes mellitus. | 1 |
| 3. Sklerodermie. | 1 |

Eine Anfälligkeit für schwere Gallenblasenerkrankungen und bakterielle Erkrankungen, wie *Feyrter* meint, finden sich demnach in unseren Fällen nicht. Auch unter den Herz- und Gefäßerkrankungen besteht keine irgendwie auffällige Häufung oder Verminderung im Vergleich zu den gleichaltrigen Sezierten.

Im Hinblick auf die vermuteten Störungen im Lipoidstoffwechsel und dem damit vielleicht wichtigen Zustand der Nebennierenrinden ergab sich folgendes:

I. *Lipoidablagerungen:*

- | | |
|-------------------------------------------------------|------|
| Tumorförmige Lipoidablagerungen im Plexus chorioideus | 1mal |
| Lipoidablagerungen in der Gallenblase. | 1 .. |

II. *Nebennierenrinde:*

- | | |
|---------------------------------------------|-------|
| 1. Rindenadenome. | 5 .. |
| 2. Rindenhyperplasie | 1 .. |
| 3. Zustand der Rinde, lipoidreich | 24 .. |
| ziemlich lipoidreich. | 5 .. |
| mäßig lipoidreich. | 14 .. |
| lipoidarm | 8 .. |
| lipoidfrei | 1 .. |

Die Sichtung dieser Ergebnisse ergibt auch keine irgendwie wegweisenden Anhaltspunkte.

Während sich in *Feyrter's* Material die Carcinoide am meisten im Frühjahr fanden, ist es bei uns der Herbst, in dem die Mehrzahl, nämlich 21 Carcinoide, beobachtet wurden, es folgt der Sommer mit 17, der Frühling mit 15 Fällen.

Auch sonst haben wir aus unseren Beobachtungen trotz aller Mühe kein bestimmt geartetes Krankheitsbild, sei es formenarm oder formenreich herauslesen können, das auf eine bestimmt geartete hormonale Störung bei den Carcinoidträgern schließen ließe. Dabei sei darauf hingewiesen, daß in allen Fällen das Knochensystem auf Osteoporose usw., und besonders der Zustand der Wirbelsäule durch Aufschlagen derselben kontrolliert wurden.

Somit haben wir für die hypothetischen Gedankengänge *Feyrter's* keine Stütze in unserem Material finden können.

Andere Wege geht *Bohn*, in dem er die Carcinoide in Beziehung zur primären chronischen Enteritis setzt. Er geht aus von der bekannten anatomischen Verkettung der in die Submucosa auswandernden gelben Zellen mit dem örtlichen Nervengewebe. Die primäre chronisch-nervöse Enteritis stellt nach ihm eine Korrelationsstörung im Gleichgewicht des

Gelbe-Zellen-Organ (Adrenalinbildung?) mit den Nervenplexen (Cholinbildung) des Darmes dar, die vielleicht, was die Beeinflussung der Darmmotorik angeht, antagonistische Funktionen erfüllen. So wie die Appendicitis neurogène als anatomischer Ausdruck der chronischen Appendicitis bei neuropathischen Individuen sich finde, so vermutet *Bohn* in den Dünndarmcarcinoiden den gestaltlichen Ausdruck einer nervösen Enteritis, die mit gelegentlichen hypoglykämischen Zuständen einhergeht. Zu dieser Frage ergab unser Material folgendes:

1. Aus der Anamnese war bei zweien der 53 Carcinoidträger auf eine chronische Enteritis im Sinne *Bohns* zu schließen, davon eine ganz ausgesprochen mit der dafür charakteristischen neuropathischen Konstitution mit allen ihren klinischen Manifestationen verbunden. Bei den vom Verfasser beobachteten Patienten mit Dünndarmcarcinoiden lagen keinerlei Symptome im Sinne obiger Krankheit vor.

2. Patienten mit diesem Krankheitsbild sollen infolge der gelegentlichen appendicitisähnlichen Beschwerden häufig zur Appendektomie kommen (Appendektomienarben bei einem Drittel aller Patienten mit chronischer Enteritis nach *Bohn*). Unsere 53 Patienten wiesen in 3 Fällen alte Appendektomien auf.

3. Durch eine Appendektomie mit dem Befund der Appendicitis neurogène sollen bei solchen Patienten die Beschwerden in keiner Weise gemildert werden. Demgegenüber sind bei uns die Träger der Appendixcarcinoiden, die wir in den letzten 2 Jahren beobachtet haben, nach der Operation beschwerdefrei geworden. Hinweisen möchte ich hier auf die sich auf 10 Jahre erstreckenden Nachuntersuchungen an Appendixcarcinoidträgern mit gleichem Ergebnis, die von *Bretschger* stammen.

Folglich haben wir auch für die von *Bohn* angenommenen Zusammenhänge keine eindeutigen Anhaltspunkte an unserem Material herausfinden können, abgesehen davon, daß wir die Veränderungen im Sinne der Appendicitis neurogène als eigene anatomische Krankheit ablehnen möchten und nur als Residuen abgelaufener oder chronisch gewordener Entzündungen auffassen (*Schack*).

Im Gegensatz zu diesen negativen Befunden erscheint uns folgende Aufstellung aufschlußreich:

Bei den 53 Carcinoidträgern fanden sich:

- | | | |
|----------------------|-------|----------------------------------------------|
| 1. Gutartige Tumoren | 35mal | |
| 2. Multiple | 23 | „ |
| 3. Bösartige | 12 | „ (Carcinom 9, Sarkom 1, Hypernephrom 2). |

Unter den letzten Fällen mit bösartigen Tumoren ist einer mit zwei primären Carcinomen (Oesophagus, Prostata). Es findet sich also eine ausgesprochene Tumordisposition bei den Carcinoidträgern. Nur 12 Fälle von den 53 wiesen keine anderen Tumoren auf. Diese auffällige häufige Vergesellschaftung mit anderen Geschwülsten betonen bereits *Hagemann*

und *Gierlich*. Letzterer fand eine Tumordisposition in 41,9% seiner Fälle (28). Bei unserem Material sind es 43%, bei denen multiple bösartige und auch gutartige Tumoren zur Beobachtung kamen. So erscheint uns das Bestehen der sogenannten Geschwulstkrankheit für die Carcinoidbildung im Darm wenigstens für die Mehrzahl der Fälle von entscheidender Bedeutung. Die auslösenden Faktoren für das Wachstum der Carcinoiden mögen auf dem Boden der Geschwulstkrankheit in der vermehrten Endophytie von gelben Zellen in die Submucosa und in einer allgemeinen Änderung der Stoffwechsellaage liegen, die durch eine Dysfunktion einer oder mehrerer endokriner Drüsen gewiß bedingt sein kann. So fanden sich bei den beiden Akromegalen mit Carcinoiden kleine Adenome in allen endokrinen Organen, die man entweder alle als Ausdruck einer allgemeinen Geschwulstdisposition oder als kompensatorische Vorgänge auf eine primäre Hypophysenstörung auffassen kann.

Die Geschwulstkrankheit ist also das einzige übergeordnete Krankheitsbild, das wir bei der Mehrzahl der Fälle pathologisch-anatomisch nachweisen können. Da sie sich beim Manne besonders am Magen-Darmkanal auswirkt, ist damit vielleicht auch die bevorzugte Carcinoidentstehung beim männlichen Geschlecht erklärt. Es erscheint uns durchaus fraglich, ob die gutartigen kleinen Carcinoiden des Darmes darüber hinaus im Rahmen eines allgemeinen Krankheitsbildes jemals zu einer klinischen Bedeutung gelangen werden. Damit sind vorerst auch die Möglichkeiten, von den Carcinoiden Rückschlüsse auf die Funktion der gelben Zellen zu ziehen, eng begrenzt.

Nur die großen gutartigen und die bösartigen metastasierenden Carcinoiden, denen wir uns jetzt zuwenden wollen, können am Darm klinische Erscheinungen machen und sind dann in der Differentialdiagnose des Darmverschlusses von Wichtigkeit.

Unter folgenden Umständen sind gutartige Carcinoiden bisher klinisch in Erscheinung getreten: Einmal wenn sie eine ungewöhnliche Größe erreichten. So in einem Fall von *Heine*, bei dem ein Ileus durch ein walnußgroßes Ileumcarcinoid zustande kam. Solche Größenentwicklung bedeutet für die Carcinoiden allerdings eine große Seltenheit. Ferner kann es schon durch kleinere, aber polypös gestielte gutartige Carcinoiden zur Darminvagination kommen, wofür die von *Brocher* und *McGlannan* erfolgreich operierten Fälle angeführt seien. Schließlich zeigen sich auf dem Boden von Schrumpfungen bei den infiltrierend wachsenden gelegentlich solche Einziehungen der Darmwand, daß das Darmlumen wie abgeknickt erscheint und eingeengt ist. Solche Fälle sind häufiger beschrieben, unter großem Material werden sie alle paar Jahre beobachtet. Unter der Diagnose: Dünndarmileus kommen sie zur Operation, die durch Resektion des Darmstückes die Ursache des Ileus leicht beseitigen kann. Dabei handelt es sich meist um Patienten mittleren oder höheren Alters. Über solche mit Erfolg operierten Patienten wurde in den letzten

Tabelle 1. Metastasierende Carcinoide in der Literatur (bis 1939).

| Autor | Ge- schlecht | Alter | Primärtumor | Metastasen | Ver- öffent- licht |
|------------------------------|----------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| <i>Raiford</i> | O_1 | 55 | Magen | reg. Lymphknoten, Leber | 1933 |
| <i>Saltykow</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 36 | Duodenum | reg. Lymphknoten | 1912 |
| <i>Versé</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 65 | Duodenum | reg. Lymphknoten | 1908 |
| <i>Versé</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 50 | Duodenum | Leber | 1930 |
| <i>Windholz</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 86 | Jejunum | Mesenterium | 1927 |
| <i>Gaspar</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 74 | Jejunum | reg. Lymphknoten, Leber | 1930 |
| <i>Ransom</i> | O_1 | | Ileum | Leber | 1890 |
| <i>M. B. Schmidt</i> | O_1 | 67 | Ileum | Leber | 1911 |
| <i>Saltykow</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 76 | unteres Ileum | Mesenterium | 1912 |
| <i>O. Meyer</i> | O_1 | | Ileum | reg. Lymphknoten | 1912 |
| <i>Dietrich</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 65 | unteres Ileum | Serosa, Leber (5800 g) | 1913 |
| <i>Schopper</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 54 | Ileum | reg. Lymphknoten, Leber | 1913 |
| <i>Recktenwald</i> | O_1 | | Ileum | reg. Lymphknoten | 1920 |
| <i>Lignac</i> | O_1 | | unteres Ileum | reg. Lymphknoten | 1921 |
| <i>Bakke</i> | O_1 | | Dünndarm | reg. Lymphknoten | 1921 |
| <i>Schnabel</i> | O_1 | 50 | Ileum | Leber | 1923 |
| <i>Dukes und Mummery</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 76 | Ileum | Periton., reg. Lymphknoten, Leber | 1926 |
| <i>Decker</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 70 | Dünndarm | reg. Lymphknoten | 1928 |
| <i>Brocher</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 28 | Dünndarm | Leber | 1928 |
| <i>Oberndorfer</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 52 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1929 |
| <i>Oberndorfer</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 81 | Ileum | reg. Lymphknoten, Mesenterium | 1929 |
| <i>Oberndorfer</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 41 | Ileum | reg. Lymphknoten, Mesenterium | 1929 |
| <i>Oberndorfer</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 48 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1929 |
| <i>Dahl</i> | O_1 | 66 | Ileum | große Metastasen | 1929 |
| <i>Dahl</i> | O_1 | 68 | Ileum | große Metastasen | 1929 |
| <i>Pack und Davis</i> | O_1 | 73 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1930 |
| <i>Ritchie</i> | O_1 | | Ileum | Mesenterium, Leber | 1930 |
| <i>Plansom</i> | O_1 | 41 | unteres Ileum | reg. Lymphknoten, inguinale Lymphknoten | 1930 |
| <i>Carr</i> | O_1 | 51 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1931 |
| <i>Marangos</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 68 | mittleres Ileum | reg. Lymphknoten, Leber | 1931 |
| <i>Cooke</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 67 | mittleres Ileum | reg. Lymphknoten, Leber | 1931 |
| <i>Cooke</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 65 | Ileum | reg. Lymphknoten, Leber | 1931 |
| <i>Cooke</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 60 | Jejunum und Ileum | reg. Lymphknoten, Leber | 1931 |
| <i>Scholle</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 47 | Ileum | Mesenterium, reg. Lymphknoten | 1932 |
| <i>Mörl</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 26 | Ileum | Mesenterium, reg. und paraaort. Lymphknoten | 1932 |
| <i>Mörl</i> | O_1 | 51 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1932 |
| <i>Mecker</i> | O_1 | 61 | Dünndarm | reg. Lymphknoten | 1932 |
| <i>Stout</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 55 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1932 |
| <i>Raiford</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 45 | Ileum | reg. Lymphknoten, Peritoneum | 1933 |
| <i>Raiford</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 57 | Ileum | reg. Lymphknoten, Leber | 1933 |
| <i>Bailey</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 64 | Ileum | Mesenterium, Leber | 1934 |
| <i>Bailey</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 57 | Ileum | Mesenterium | 1934 |
| <i>Lewis und Geschickter</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2 + \text{O}_3$ | 47 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Cabot case</i> | O_1 | | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Cabot case</i> | O_1 | 64 | Ileum | Mesenterium | 1934 |
| <i>Feyrter</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 72 | Dünndarm-Mesenterium | Mesenterium, Leber | 1934 |
| <i>Feyrter</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 72 | unteres Ileum | Mesenterium, reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Feyrter</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 52 | Ileum | Mesenterium, reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Humphreys</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 60 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Humphreys</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 60 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Humphreys</i> | $\text{O}_1 + \text{O}_2$ | 47 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

| Autor | Geschlecht | Alter | Primärtumor | Metastasen | Veröffentlicht |
|------------------------------|------------|-------|--------------------|-----------------------------------------------------|----------------|
| <i>Lee und Taylor</i> | ♀ | 51 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Lee und Taylor</i> | ♀ | 53 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Warren und Gates</i> | ♂ | 53 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Ward</i> | ♀ | 62 | Ileum | reg. Lymphknoten | 1934 |
| <i>Gierlich</i> | ♂ | 71 | Ileum | Leber, Pankreas, retroperiton. und Bauchlymphknoten | 1935 |
| <i>Knauer</i> | ♂ | 52 | Ileum | reg. Lymphknoten, Leber | 1936 |
| <i>Merke</i> | ♂ | 65 | unteres Ileum | reg. ileocöc. Lymphknoten | 1937 |
| <i>Bretschger</i> | ♂ | | unteres Ileum | Mesenterium, Peritoneum | 1938 |
| <i>Bretschger</i> | ♂ | 58 | Ileum | Mesenterium | 1938 |
| <i>Bretschger</i> | ♂ | 85 | Ileum | Mesenterium | 1938 |
| <i>Bretschger</i> | ♂ | 47 | unteres Ileum | Mesenterium | 1938 |
| <i>Bretschger</i> | ♂ | 65 | oberes Ileum | Mesenterium, Lymphknoten | 1938 |
| <i>Bretschger</i> | ♂ | 47 | unteres Ileum | Mesenterium | 1938 |
| <i>Bretschger</i> | ♂ | 45 | unteres Ileum | Mesenterium, reg. Lymphknoten, Leber | 1938 |
| <i>Aalkjaer</i> | | | Dünndarm | Mesenterium | 1938 |
| <i>La Manna</i> | | | Ileum | 4 Metastasen im Mesenterium | 1938 |
| <i>Cameron</i> | | | Ileum | Mesenterium | 1938 |
| <i>Porter und Whelan</i> | ♂ | 37 | Ileum | Mesenterium | 1939 |
| <i>Porter und Whelan</i> | ♂ | 61 | Ileum | Mesenterium | 1939 |
| <i>Porter und Whelan</i> | ♂ | 65 | Ileum und Appendix | Serosa, Knochen, Carc. perit. | 1938 |
| <i>Ariel</i> | | | Ileum | Mesenterium | 1939 |
| <i>Ariel</i> | | | Ileum | reg. Lymphknoten | 1939 |
| <i>Ariel</i> | | | Ileum | Leber | 1939 |
| <i>Ariel</i> | | | Dünndarm | Mesenterium, reg. Lymphknoten | 1939 |
| <i>Ariel</i> | | | Dünndarm | Mesenterium, reg. Lymphknoten | 1939 |
| <i>Le Conte</i> | | | Appendix | Ileocöcal. Lymphknoten | 1908 |
| <i>Hugemann</i> | ♂ | 43 | Appendix | Carcin. perit., Leber, Milz | 1919 |
| <i>Gübitz</i> | ♂ | 49 | Appendix | Carcin. perit. und pleurae | 1922 |
| <i>Maresch</i> | ♂ | 34 | Appendix | reg. Lymphknoten | 1922 |
| <i>Hasegawa</i> | ♂ | 39 | Appendix | Carcin. perit., mes. Lymphknoten | 1923 |
| <i>Hasegawa</i> | ♂ | 75 | Appendix | Serosa, Mesenterium | 1923 |
| <i>von Rehren</i> | ♂ | 69 | Appendix | Mesenter., Perit., Leber | 1925 |
| <i>Stewart und Taylor</i> | ♂ | 31 | Appendix | kleines Becken | 1926 |
| <i>Obernulderfer</i> | ♂ | 28 | Appendix | reg. Lymphknoten | 1929 |
| <i>Barth</i> | ♂ | 19 | Appendix | rechtes Ovar | 1929 |
| <i>Barth</i> | ♂ | 28 | Appendix | reg. Lymphknoten | 1929 |
| <i>Knoflach</i> | ♂ | 64 | Appendix | Mesenterium | 1930 |
| <i>Philippis und Isaac</i> | ♂ | | Appendix | Netzmetastasen | 1930 |
| <i>King</i> | ♂ | 60 | Appendix | Ileocöcal. Lymphknoten | 1930 |
| <i>Corten</i> | ♂ | | Appendix | Mesenterium, Leber | 1932 |
| <i>Mörl</i> | ♂ | 49 | Appendix | Mesent., Netz, Pleura | 1932 |
| <i>Raiford</i> | ♂ | 16 | Appendix | Coecum und Ileum | 1933 |
| <i>Lewis und Geschickter</i> | ♂ | 60 | Appendix | reg. Lymphknoten, Leber | 1934 |
| <i>Cabot case</i> | ♂ | 22 | Appendix | reg. Lymphknoten | 1936 |
| <i>Sgalitzer</i> | ♂ | 36 | Appendix | Mesenterium | 1938 |
| <i>Gübitz</i> | ♂ | 57 | Ileocöcalklappe | reg. Lymphknoten, Leber | 1923 |
| <i>Böscke</i> | ♂ | 70 | Ileocöcalklappe | Mesenterium | 1939 |
| <i>Wyatt</i> | ♂ | 55 | Coecum | Leber | 1938 |
| <i>Dietrich</i> | ♂ | 57 | Flex. lienalis | Leber (3800 g), port. und retrop. Lymphknoten | 1913 |
| <i>Raiford</i> | ♂ | 46 | Sigmoid | Leber, Lunge, reg. Lymphknoten | 1933 |
| <i>Raiford</i> | ♂ | 53 | Sigmoid | Leber, Lunge, reg. Lymphknoten | 1933 |
| <i>Siburg</i> | ♂ | | Rectum | reg. Lymphknoten | 1929 |

Jahren von *Stradel*, *Buzs* und *Christopher* berichtet. Solange der klinische Befund und die nachträgliche histologische Untersuchung am Operationspräparat eindeutig für ein gutartiges Carcinoid sprechen, dürfen die Patienten nach Beseitigung des Hindernisses als vollkommen geheilt angesehen werden. Da die histologische Differentialdiagnose zwischen gutartigen und bösartigen Carcinoiden häufig schwierig ist, neigen die Kliniker dazu, bei jedem Carcinoid, das sich bei einer Operation findet, a priori an eine maligne Erkrankung im Sinne des Krebses zu denken. Wieweit das zu Recht geschieht, wollen wir auf Grund der bisher mitgeteilten und selbst beobachteten malignen Carcinoiden entscheiden. Kasuistische Einzelbeiträge dazu sind ja in großer Zahl erschienen. Für jeden Abschnitt des Darmes, in dem überhaupt Carcinoiden gefunden wurden, sind inzwischen auch metastasierende Formen beschrieben worden. Die letzte Zusammenstellung darüber findet sich in der deutschen Literatur 1934 von *Feyrter* mit gut 40 Fällen, in der amerikanischen Literatur von *Wyatt* und von *Porter and Whelan* 1939 ergänzt mit 67 Fällen. Die möglichst gründliche Ausnutzung der mir erreichbaren europäischen und amerikanischen Literatur ergab bis Jahresende 1939 die Mitteilung von 104 Fällen von metastasierenden Darmcarcinoiden, die die vorstehende Tabelle wiedergibt (Tabelle 1).

Der Sitz des Primärtumors wurde also in folgenden Abschnitten des Darmes beobachtet:

| | | | |
|-----------------------|------|-----------------------|------|
| Magen | 1mal | Caecum | 1mal |
| Dünndarm | 76 „ | Flexura coli sin. . . | 1 „ |
| Appendix | 20 „ | Sigmoid | 2 „ |
| Ileocöcalklappe . . . | 2 „ | Rectum | 1 „ |

Dazu kommen die vom Verfasser beobachteten 10 Fälle mit metastasierenden Carcinoiden, von denen 2 im Operationsmaterial, die übrigen 8 bei der Sektion zur Beobachtung kamen. Die Mehrzahl nämlich, 9 von 10, waren solche des Dünndarmes.

Während in der Klinik des Magens und Dickdarmes die bösartigen Tumoren eine überragende Rolle spielen, ist dies in dem zwischen beiden gelegenen Darmabschnitt, dem Dünndarm, nicht der Fall. Während bei uns in den letzten 6 Jahren 628 bösartige Magen- und 378 Dickdarmtumoren zur Sektion gelangten, beträgt diese Zahl für den Dünndarm nur 36 Fälle, wobei die Carcinome der Papilla Vateri miteingerechnet sind. Worauf die verschiedene Geschwulstdisposition in den verschiedenen Abschnitten des Darmes zurückzuführen ist, ist nicht geklärt. Bemerkenswert ist, daß die wenigen malignen Tumoren des Dünndarmes sich auch nach ihrem histologischen Bau anders zusammensetzen als die des Magens und Dickdarmes. Während die letzteren ganz überwiegend aus Carcinomen bestehen, setzen sich die malignen Dünndarmtumoren ganz anders zusammen.

Im Magen bestanden die malignen Geschwülste zu 98,9% aus Carcinomen. Im Dickdarm lag diese Prozentzahl noch höher. Bei den Duodenalcarcinomen handelte es sich in 14 Fällen um Papillencarcinome, die in der Mehrzahl von der Schleimhaut des Ductus choledochus abstammen und darum im strengen Sinne nicht mehr zu den Zwölffingerdarmkrebsen hinzugehören. Die übrigen beiden Carcinome sind Ulcuscarcinome im Bereich des Bulbus

1934—1939: 13478 Sektionen.

| | Carcinom | Sarkom | Malignes Carcinoid |
|----------------------|----------|--------|--------------------|
| <i>Magen</i> | 621 | 7 | — |
| <i>Duodenum</i> . . | 16 | 2 | — |
| <i>Jejunum</i> . . . | 3 | 3 | 1 |
| <i>Ileum</i> | 3 | 2 | 6 |
| <i>Colon</i> | 375 | 2 | 1 |

duodeni. Die beiden folgenden Darmabschnitte, das Jejunum und Ileum, gehören zu den seltensten Carcinomlokalisationen überhaupt. Bei der Häufigkeit entzündlicher Vorgänge und deren narbigen Überbleibseln im Dünndarm sollte man annehmen, daß ab und zu auf deren Boden die Entwicklung eines Carcinoms zu sehen sein müßte. Tatsächlich ist es aber so gut wie nie der Fall. Dagegen ist hier ein Zusammenhang mit Divertikeln und rudimentären Gewebskomplexen, die mit dem Ductus omphalo-mesentericus zusammenhängen, häufiger nachzuweisen.

Infolge des zahlenmäßigen Zurücktretens des Carcinoms rücken hier andere Geschwulstarten in den Vordergrund, darunter im Ileum ganz besonders das maligne Carcinoid. Es darf als der typische maligne Tumor des Dünndarms bezeichnet werden. Das ist für den Kliniker wichtig zu wissen. Er hat bei bösartigen Tumoren des Dünndarms, besonders solchen im Bereich des Ileums, in erster Linie an das maligne Carcinoid zu denken. Es unterscheidet sich, was Wachstum und Malignität und damit Prognose und Operabilität angeht, sehr wohl von den Carcinomen und Sarkomen dieser Gegend.

Bei 4 von unseren 8 seziierten Fällen mit metastasierenden Carcinoiden standen klinisch intestinale Symptome im Vordergrund, die kurz mit angeführt seien.

1. Fall. Ein 51jähriger Mann leidet seit 4 Jahren an Leibbeschwerden, die anfangs als nervöses Darmleiden klinisch behandelt worden waren. Stärkere Beschwerden hat er erst $\frac{3}{4}$ Jahr vor der Aufnahme bekommen, und zwar: Schmerzen im Unterbauch, Blähungen, Aufstoßen, zuletzt auch Erbrechen. Daneben grünliche, dünne und übelriechende Stühle. Mit dem Verdacht einer Pankreasaaffektion wird der Patient eingewiesen. Der Befund ergibt einen konstanten Druckschmerz im linken Unterbauch, lautes Gurren der Därme in diesem Bereich und die beschriebenen dünnen Stühle. Keine Vortreibung der Bauchdecken, kein okkultes Blut im Stuhl. Keine Anämie oder Kachexie. Die Differentialdiagnose wird auf Anöbenruhr, Pankreasaaffektion oder Tumor gestellt. Die verschiedenen Stuhluntersuchungen bleiben ohne besondere Ergebnisse. Erst der rectale Kontrasteinlauf ergibt in der Gegend des Coecums ein unregelmäßiges Relief. Am 18. Klinik-

tag setzten Subileuserscheinungen mit Erbrechen ein. 4 Tage später stirbt der Kranke unter dem Bild eines kompletten Ileus.

Der Bauchsitus ergibt bei der Sektion eine starke Blähung aller Dünndarmschlingen und ausgedehnte Verwachsungen im Bereich des Coecums und Colon ascendens. Die weitere Sektion zeigt direkt vor der Ileocöcalklappe ein flaches markstückgroßes Carcinoid mit einer völligen metastatischen Durchsetzung des örtlichen Mesenteriums, sowie des Mesenteriolums der Appendix mit Ummauerung derselben. Weitere Metastasen finden sich im oberen Dünndarmmesenterium, in den portalen Lymphknoten, in der Leber und im Beckenperitoneum. Der Ileus ist hier weniger auf den Primärtumor als auf seine örtliche Metastasierung zurückzuführen, die zu einer Hemmung der Darmmotilität im Bereich des Coecums geführt hat.

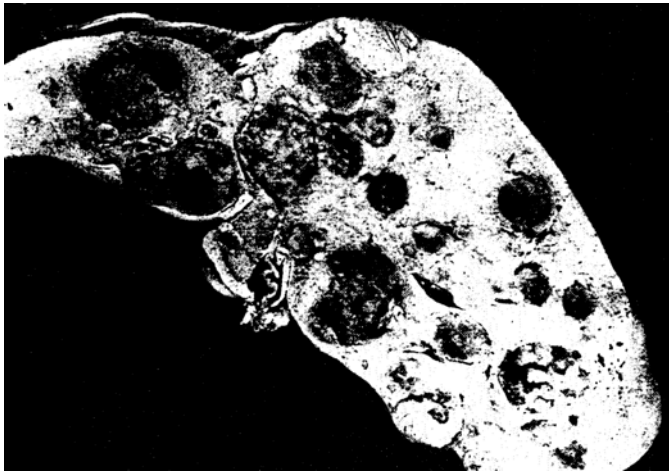


Abb. 2. Leber (2990 g schwer) mit den Metastasen eines malignen Carcinoids.

2. Fall. Ein 75jähriger Mann kommt mit uncharakteristischen Magenbeschwerden zur Aufnahme. Der körperliche Befund ergibt einen vorgewölbten Leib, in dem handbreit unter dem rechten Rippenbogen der grobhöckerige Leberrand zu fühlen ist. Vom Darm her bestehen keinerlei Symptome. Kachexie ist nicht vorhanden. Die klinische Diagnose lautet: Tumormetastasen in der Leber mit unklarem Ausgangspunkt. Nach 8 Tagen stirbt der Kranke an Herzschwäche.

Die Sektion ergibt einen geringen Ascites von 200 ccm und am Darm mehrere kleine Carcinome im Ileum, darunter ein haselnußgroßes, oberflächlich ulceriertes. Die Leber (2990 g) ist durchsetzt mit zahlreichen bis fast hühnereigroßen Metastasen von weicher Konsistenz und grauweißer, zum Teil auch dunkelgraurötlicher Farbe.

Die Milz (234 g) bietet folgendes Bild: Ihre Konsistenz ist zäh und etwas steif. Die Schnittfläche ist gleichmäßig mit gut hirsekorngroßen, größtenteils konfluierenden graurötlichen, derben Knoten durchsetzt. Von dem eigentlichen Milzparenchym ist nur wenig erkennbar. Das Ganze sieht wie eigenartiges Follikelamyloid aus. Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine gleichmäßige Durchsetzung des Milzgewebes mit Carcinoidmetastasen. Beobachtungen von Milzmetastasen beim malignen Carcinoid liegen bislang nicht vor, somit ist dieser Fall besonders erwähnenswert. Lymphknotenmetastasen sind auch histologisch nicht nachweisbar. Die ausgedehnte Organmetastasierung geht wahrscheinlich von dem

haselnußgroßen Carcinoid aus, wobei die klinischen Erscheinungen wiederum nur von seiten der Metastasen nicht aber vom Primärtumor aus bestanden haben.

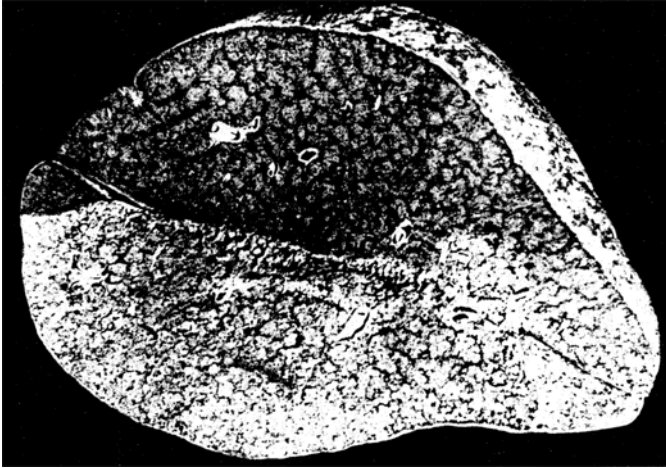


Abb. 3. Milz (235 g). völlig durchsetzt mit kleinen grauweißlichen Carcinoidmetastasen.

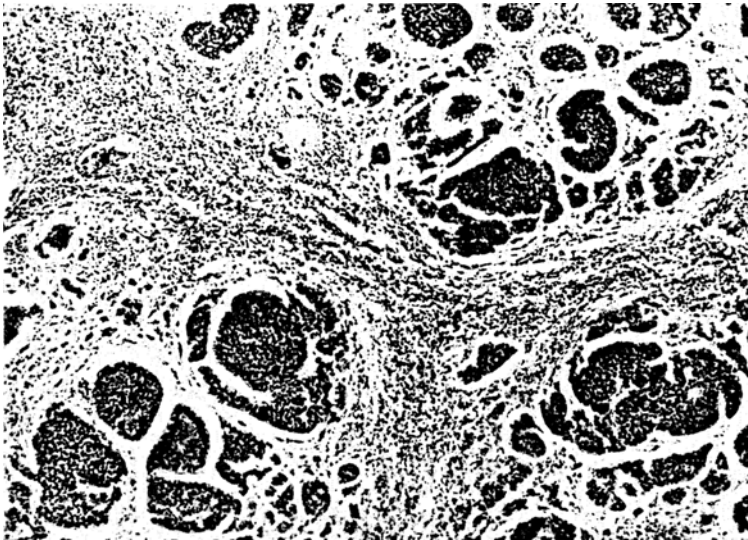


Abb. 4. Dieselbe Milz bei mittlerer Vergrößerung (79fach).

3. Fall. Ein 64jähriger Mann leidet seit etwa 3 Wochen an Schmerzen im rechten Unterbauch, die unregelmäßig und völlig unabhängig von den Mahlzeiten auftreten und häufig nur minutenlang dauern. Unregelmäßiger Stuhl, normaler Appetit. Die körperliche Untersuchung ergibt: Eine druckschmerzhaft citronengroße

Resistenz im rechten Unterbauch. Kein okkultes Blut, keine Anämie oder Kachexie. Bei dem rectalen Kontrasteinlauf findet sich am Anfang des Coecum ein Abbruch der Schleimhautfalten und deutlich ein Stenosekanal. 14 Tage später stirbt Patient nach einer Probelaaparotomie an einem paralytischen Ileus.

Die Sektion ergibt ein derbes, infiltrierend wachsendes Carcinoid der Ileocöcalklappe mit Übergreifen auf die Wand des Ileums und Coecums und Einengung des Darmlumens in diesem Bereich. In eine anliegende untere Ileumschlinge ist der Tumor ebenfalls eingewachsen. Zahlreiche Metastasen finden sich in der Radix mesenterii, im großen Netz, in den peripankreatischen und portalen Lymphknoten. Der ganze Dünndarm ist gering erweitert.

4. Fall. 66jährige Frau, die seit 4 Jahren wiederholt wegen Magen-Darmblutungen in klinischer Behandlung war. Als Ursache waren röntgenologisch bzw. rektoskopisch zahlreiche kleine Polypen im Magen und Rectum gefunden worden. Dazu bildete sich 2 Jahre vor ihrem Tode eine Akromegalie aus. Bronchopneumonien sind die Todesursache. Die Sektion ergibt eine starke Geschwulstdisposition. Adenome in fast allen endokrinen Organen. Polyposis des Magens und Colons. Im Dünndarm, und zwar im unteren Jejunum und oberen Ileum finden sich in kleinen Abständen 10 bis bohnen große Carcinoid mit mehreren erbsgroßen Metastasen im zugehörigen Mesenterium. Hier ist die Carcinoidbildung im Rahmen einer allgemeinen Geschwulstveranlagung besonders augenfällig.

Die übrigen 4 Patienten kamen unter den Erscheinungen der Herzschwäche größtenteils moribund zur Aufnahme, so daß bei diesen kein spezieller klinischer Befund vorliegt. Darum muß ich mich im folgenden auf die Sektionsbefunde beschränken.

5. Fall. 85jähriger Mann mit einem haselnußgroßen Carcinoid im Coecum 5 cm hinter der Ileocöcalklappe, das kleine Metastasen in die regionären Lymphknoten gesetzt hat. Abszedierende Herdpneumonien in beiden Unterlappen sind die Todesursache.

6. Fall. 82jähriger Mann mit 800 ccm Ascites ohne Zeichen eines Ileus. Im oberen Jejunum finden sich zwei flache, zweimarkstückgroße und breitbasig aufsitzende Carcinoid, die erbsgroße Metastasen und zahlreiche kleinere Metastasen auf die Darmserosa gesetzt haben.

7. Fall. 81jährige Frau mit einer Sklerodermie. Bei ihr findet sich im mittleren Ileum ein bohnen großes Carcinoid, 40 cm weiter ein erbsgroßes. Das erstere zeigt eine etwas höckerige Oberfläche und dürfte der Ausgangspunkt der Metastasen sein, die sich im Dünndarmmesenterium, in den portalen Lymphknoten, ziemlich groß und zahlreich in der Leber, vereinzelt auch in der Milz und in den Hiluslymphknoten finden.

Unter allen bisher beschriebenen malignen Carcinoiden findet sich nur 1 Fall (Hagemann), und zwar ein Appendixcarcinoid mit Peritonealcarcinose, bei dem Carcinoidgewebe in den Milzhilus eingewuchert ist. Da sonst über Milzmetastasen bei Carcinoid nichts bekannt ist, ist es um so auffälliger, daß unter unserem Material sich zwei Fälle mit Milzmetastasen finden.

8. Fall. 82jährige Frau. Der Bauchsitus ergibt eine starke Blähung des Magens und der oberen Dünndarmschlingen. Einige mittlere Ileumschlingen sind zu einem Knäuel verwachsen und in einer Länge von 30 cm blauröt verfärbt. Die Knäuelbildung ist die Folge einer hochgradigen Schrumpfung des Mesenteriums um ein pflaumengroßes Carcinoid herum, das in der Dünndarmwand sitzt und mit $\frac{2}{3}$ seiner Größe in das Mesenterium eingewachsen ist. Ein Subileus mit beginnender Infarzierung dieses Darmabschnittes ist die Folge. Metastasen finden sich im Dünndarmmesenterium, in den portalen Lymphknoten, in der Leber und auf dem Peritoneum vor allem im Douglas.

In der Mehrzahl der Fälle wurde bereits am Sektionstisch die Verdachtsdiagnose auf Carcinoid gestellt. Dazu bietet die Art des Primärtumors und seine Ausbreitung eine gewisse Handhabe. Über seine Größe und seine Metastasierung in unseren Fällen gibt folgende Tabelle eine Übersicht.

| Patient | Primärtumor | Mesenterium | Peritoneum | port. Lymphknoten | Leber | Milz | Hiluslymphknoten |
|---------|-------------------|-------------|------------|-------------------|-------|------|------------------|
| ♂ 51 | markstückgroß | + | + | + | + | | |
| ♂ 75 | haselnußgroß | | | | + | + | |
| ♂ 64 | infiltr. Wachstum | + | + | + | | | |
| ♀ 66 | bohnen groß | + | | | | | |
| ♂ 85 | haselnußgroß | + | | | | | |
| ♂ 82 | markstückgroß | + | + | | | | |
| ♂ 81 | bohnen groß | + | | + | + | + | + |
| ♀ 82 | pflaumengroß | + | + | + | + | | |

Charakteristisch ist 1. der relativ kleine Primärtumor und 2. die nahezu regelmäßige Metastasierung in das Mesenterium, wobei diese

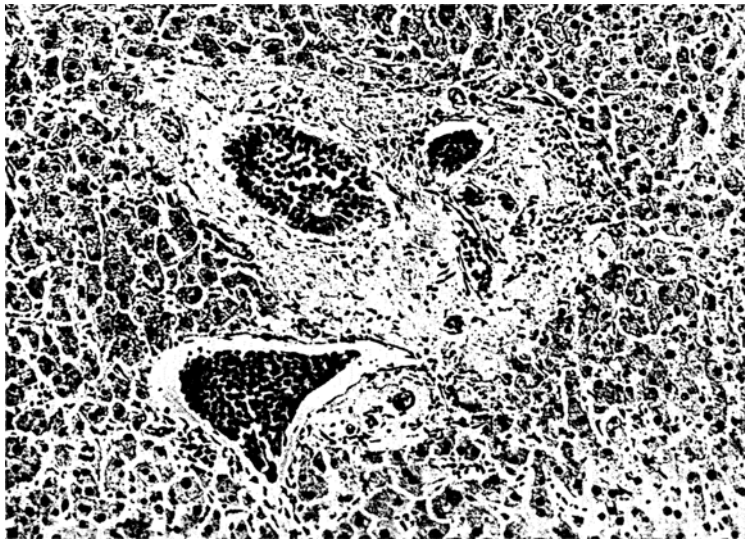


Abb. 5. Mikrometastasen eines malignen Carcinoids. Leber (Fall 8). Starke Vergrößerung (170fach).

Metastasen selbst recht groß sind. Die Organmetastasen dagegen sind meist klein. Allerdings ist die Streuung in den Organen sehr dicht, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt.

So ist es bei fast allen Fällen nicht der ziemlich kleine Primärtumor, sondern vielmehr seine dem Mesenterialansatz nahe gelegenen Metastasen, die die klinischen Symptome herbeiführen und unmittelbare

Todesursache werden können. Die großen Metastasen im Dünndarmmesenterium bei kleinem Primärtumor, die vorspringende, speckige und homogene Schnittfläche sowie das Fehlen des Krebsnabels an den Lebermetastasen sind so kennzeichnend, daß es schon makroskopisch möglich ist, daraus das maligne Carcinoid am Sektionstisch zu diagnostizieren.

Da die Leichen im Durchschnitt erst 20 Stunden post mortem zur Sektion kamen, ergab die argentaffine Reaktion nach der *Massonschen* Methode erwartungsgemäß keine befriedigenden Ergebnisse an den histologischen Schnitten, wohl aber konnten mit der *Hasegawa-Hamperlschen*

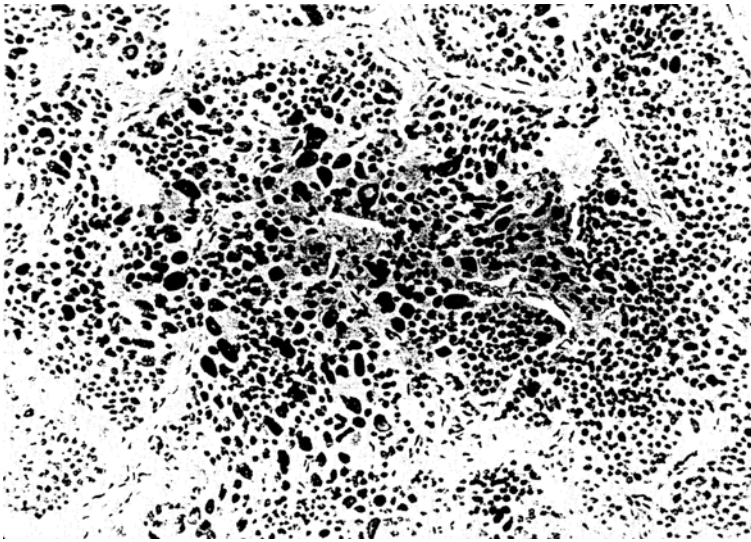


Abb. 6. Malignes Carcinoid mit Verwilderung im histologischen Bild. Starke Kernvariabilität (Fall 8).

Methode noch brauchbare Ergebnisse erzielt werden. Wie die mikroskopische Untersuchung weiter zeigte, kommt die Bösartigkeit eines Carcinoids häufig nicht im histologischen Bild zum Ausdruck. Große Unregelmäßigkeiten im Aufbau der Nester, in den Formen der Zellen und Kerne sind nur bei den Fällen 2, 3 und 8 zu beobachten, bei denen auch Mitosen und Riesenzellbildungen zu finden sind.

Eine solche Verwilderung im histologischen Bild fehlt dagegen bei den übrigen 5 Fällen. Der mikroskopische Bau gibt folglich häufig keinen genügenden Hinweis auf das biologische Verhalten des Tumors. Der Unterschied zwischen den gutartigen und bösartigen Carcinoiden besteht eben einzig und allein in der Metastasierung. Die Häufigkeit, mit der anfangs gutartige Carcinoiden maligne werden und Metastasen setzen, beträgt nach unserem Material etwa 10%. Die maligne Entartung stellt somit kein so seltenes Ereignis in der Entwicklung eines Carcinoids dar.

Das infiltrative Wachstum allein ist, wie bereits erwähnt, noch kein Zeichen von Bösartigkeit. Kommt es bei den Dünndarmcarcinoiden schon nicht allzu selten vor, so ist es bei den Appendixcarcinoiden geradezu die Regel. In der Wachstumsgeschwindigkeit ist auch kein Unterschied zwischen den benignen und malignen Carcinoiden. Ihr Wachstumsreiz ist offenbar gering. Denn beide wachsen sehr langsam und können sich wahrscheinlich sogar zurückbilden. Das ist für ihre Prognose und Operabilität von entscheidender Bedeutung, wie der folgende, aus dem Operationsmaterial des Jahres 1926 stammende Fall gut demonstriert.

Eine 61jährige Patientin leidet seit 2 Jahren an heftigen, krampfartigen, anfallsweise auftretenden Schmerzen im Leib. Seit etwa $\frac{3}{4}$ Jahr treten bei diesen Anfällen starke Anschwellungen in der rechten Unterbauchgegend auf. Unter starkem Kollern im Leib geht dann die Anschwellung allmählich zurück. Der Stuhlgang ist erschwert. Die röntgenologische Untersuchung ergibt: Am Magen nichts Auffälliges außer sehr hoch einsetzender, tiefeinschnürender Peristaltik. Nach 2 Stunden geringer Rest im Magen. Die Dünndarmschlingen weisen nach 2, 6 und nach 24 Stunden zahlreiche kleine Spiegel mit Gasblasen darüber auf. Die Dünndarmpassage ist deutlich verzögert. So wird auf Grund des klinischen Nachweises von Darmsteifungen und des röntgenologischen Befundes die Diagnose: Stenosierender Dünndarmprozeß (Tbc. oder Carcinom?) gestellt. Bei der Operation findet sich im mittleren Ileum ein einmarkstückgroßes stark den Darm stenosierendes Carcinoid und im zugehörigen Mesenterialgebiet nahe der Wurzel 2 bis 3 bohngroße, derbe Metastasen. Es wird ein 7 cm langes Darmstück reseziert und eine Seit-zu-Seit-anastomose angelegt. Nach der Operation erholt sich die Patientin gut und ist seitdem, wie die Nachforschungen ergeben, während der vergangenen 14 Jahre beschwerdefrei geblieben und wohl auf. Da bei der histologischen Untersuchung des Operationsmaterials sich die Lymphbahnen des Mesenteriums mit Carcinoidgewebe durchsetzt erwiesen, ist man wohl berechtigt anzunehmen, daß sich die lymphogenen Metastasen im Mesenterium nach der Operation zurückgebildet haben bzw. stumm liegen geblieben sind.

Ein ähnlicher Befund am Darm war bei einer im vorigen Jahr operierten Patienten zu erheben, die später leider an einer Pneumonie verstarb, so daß der Verlauf weiter nicht beobachtet werden konnte. Daß aber der von uns beobachtete Fall wie der obige für operativ behandelte maligne Carcinoiden nicht ungewöhnlich ist, zeigen zahlreiche Fälle in der Literatur.

F. B. Mallory (Cabot Cases 20342) teilt mit, wie ein Patient 1913 wegen eines stenosierenden Carcinoids des Ileums mit großen mesenterialen Metastasen, die bis zum Mesenterialansatz reichten, operiert wurde und genas. 20 Jahre später starb der Patient an einer anderen Ursache. Bei der Sektion fand sich im Mesenterium des unteren Dünndarmes dieselbe Tumormasse unverändert wieder.

Porter und Whelan berichten von einem 37jährigen Mann, dem ein Ileumcarcinoid entfernt wurde, das 50 cm Darm zusammengerafft und große Metastasen in die regionären mesenterialen Lymphknoten gesetzt hatte. Es wurde eine Ileocolostomie angelegt, die Metastasen konnten nicht mit entfernt werden. Trotzdem war der Patient bei der letzten Kontrolle, 10 Jahre später, gesund und ohne jede Beschwerden. Auch hier war histologisch das geringfügig mitresezierte Mesenterium in seinen perivascularären und perineuralen Lymphbahnen mit Carcinoidgewebe völlig durchsetzt.

Einen bemerkenswerten Fall hat *Merke* in der Schweizer medizinischen Wochenschrift veröffentlicht: Bei der Laparotomie eines 63jährigen Mannes, der mit den

Symptomen der Appendicitis acuta erkrankt war, fand sich ein Subileus infolge Stenosierung der untersten Ileumschlingen durch zwei unmittelbar vor der Valvula Bauhini gelegene walnußgroße, pilzartig in die Darmlichtung vorspringende Carcinome mit vergrößerten ileocöcalen Lymphknoten. Es wird eine Ileocolostomie angelegt. Nach 5 Jahren bei der Sektion, der Tod war durch eine interkurrente Krankheit eingetreten, unveränderte Verhältnisse. Kein Wachstum der Primärgeschwulst, keines der Lymphknotenmetastasen.

Ganz ähnliche Berichte liegen ferner vor von *Cameron*, *Decker* und von *Bretschger*, die ebenfalls Patienten mit operierten malignen Carcinoiden jahrelang beobachten konnten.

Aus solchen Beobachtungen geht die Sonderstellung des malignen Carcinoids eindrucksvoll hervor. Es steht dem Carcinom wie dem Sarkom an Bösartigkeit weit nach. Offenbar bleiben die Metastasen, wenn der Primärtumor entfernt ist, stumm liegen, ein in der Geschwulstlehre sonst nicht bekanntes Verhalten.

Damit stellt sich die Prognose und Operabilität des malignen Carcinoids bei bereits gesetzten Metastasen wesentlich günstiger und besser dar als die des Carcinoms oder Sarkoms. Auch bei starker Organmetastasierung kommt es nicht zur Ausbildung einer typischen Kachexie. Im Gegensatz zum Carcinom und Sarkom wird ferner okkultes Blut im Stuhl so gut wie immer vermißt, weil die Schleimhaut über dem Primärtumor allermeist unversehrt ist.

Die Verdachtsdiagnose eines malignen Carcinoids ist also zu stellen, wenn ein Patient im mittleren oder höheren Alter mit Obstipation erkrankt, bei der sich kein okkultes Blut im Stuhl findet und etwa vorhandene Darmsteifungen und die röntgenologische Untersuchung für eine Stenose im unteren Ileum sprechen. Besonders im Hinblick auf die chirurgische Behandlung ist es dabei wichtig, an das maligne Carcinoid zu denken. Denn der Chirurg ist berechtigt, auch bei vorhandener Tumorausbreitung den Primärtumor zu resektieren und eine Darm-anastomose anzulegen, wo bei gleicher Ausbreitung im Falle eines Carcinoms völlige Inoperabilität mit der entsprechenden infausten Prognose vorläge. Beim Carcinoid aber kann durch eine solche Darmresektion dem Patienten das Leben noch auf sehr viele Jahre erhalten werden.

Zusammenfassung.

1. Es wird über 55 Fälle mit Carcinoiden des Dünn- und Dickdarmes berichtet, darunter 10 Fälle mit Metastasen.
2. Die häufigste Lokalisation des Carcinoids ist der untere Dünndarm, wo es in fast $\frac{1}{2}$ % aller Sektionen zur Beobachtung kommt.
3. Außer der Geschwulstkrankheit ist ein übergeordnetes Krankheitsbild bei den Carcinoidträgern nicht festzustellen.
4. Maligne Entartung mit Metastasenbildung zeigen etwa 10% aller Carcinoiden.

5. Das histologische Bild des Carcinoids gibt keinen genügenden Hinweis auf das biologische Verhalten des Tumors.

6. Das klinisch führende Symptom beim malignen Carcinoid ist die Stenose im unteren Dünndarm mit ihren Folgen und im Gegensatz zum Carcinom das Fehlen okkulten Blutes im Stuhl.

7. Wegen der geringen Wachstumsintensität kann der Chirurg selbst bei bereits vorhandenen Metastasen durch Resektion des Primärtumors und Anlegung einer Darmanastomose dem Patienten das Leben noch lange erhalten.

Schrifttum.

- Aalkjaer*: Lyon chir. **34**, 542 (1937). — *Ariel*: Arch. of Path. **27**, 25 (1939). — *Askanazy*: Zit. nach *Sgallitzer*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **45**, 100 (1938). — *Bailey*: Arch. of Path. **18**, 843 (1934). — *Bakke*: Med. Rev. (norw.) **38**, 193 (1921). — *Barth*: Virchows Arch. **273**, 62 (1929). — *Bohn*: Brun's Beitr. **170**, 24 (1939). — *Med. Klin.* **1939** II, 1007. — *Wien. klin. Wschr.* **53**, 207 (1940). — *Böscke*: Norddtsch. Ärztebl. **2**, 413 (1939). — *Bretschger*: Dtsch. Z. Chir. **249**, 297 (1938). — *Brocher*: Rev. méd. Suisse rom. **48**, 50 (1928). — *Brunschwig*: J. amer. med. Assoc. **100**, 1171 (1933). — *Busz*: Zbl. Chir. **65**, 1589 (1938). — *Cabot* case report: New England J. Med. **211**, 376 (1934); **215**, 1176 (1936). — *Cameron*: Ann. Surg. **108**, 203 (1938). — *Carr*: Amer. J. Surg. **13**, 56 (1931). — *Christopher*: Surg. etc. **58** (Mai 1934). Ref. Zbl. Chir. **62**, 1260 (1935). — *Clara*: Z. Zellforsch. **15**, 801 (1932). — *Erg. Anat.* **30**, 240 (1933). — *Collins*: Amer. J. Surg. **40**, 451 (1938). — *Cooke*: Zit. nach *Porter and Whelan*. — *Corten*: Zbl. Path. **56**, 364 (1932/33). — *Dahl*: Zbl. Path. **50**, 214 (1931). — *Decker*: Rev. méd. Suisse rom. **48**, 145 (1928). — *Dietrich*: Frankf. Z. Path. **13**, 390 (1913). — *Dukes and Mummery*: J. of Path. **69**, 308 (1926). — *Doppler*: Med. Klin. **1924** I, 1353. — *Erös*: Zbl. Path. **54**, 385 (1932). — *Feyrter*: Erg. Path. **29**, 305 (1934). — Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — *Feyrter u. Unna*: Virchows Arch. **298**, 187 (1936). — *Forbus*: Bull. Hopkins Hosp. **37**, 130 (1925). — *Gaspar*: Zbl. Path. **51**, 51 (1931). — *Gierlich*: Frankf. Z. Path. **78**, 202 (1935). — *Gübitz*: Virchows Arch. **242**, 265 (1923). — *Hagemann*: Z. Krebsforsch. **16**, 404 (1919). — *Hampel*: Virchows Arch. **266**, 509 (1927). — *Hasegawa*: Virchows Arch. **244**, 8 (1923). — *Heine*: Dtsch. Z. Chir. **205**, 126 (1927). — *Hertzog and Carlson*: Arch. of Path. **20**, 587 (1935). — *Humphreys*: Zit. nach *Porter and Whelan*. — *Jacobson*: J. of Path. **49**, 1 (1939). — *Joel*: Zbl. Path. **46**, 1 (1929). — *Jones*: Zit. nach *Porter and Whelan*. — *Lubarsch*: Virchows Arch. **111**, 280 (1888). — *Kaspar*: Dtsch. Z. Chir. **128**, 5. — *King*: Coll. Surgeons Australasia **2**, 364 (1930). — *Knuver*: Frankf. Z. Path. **49**, 102 (1936). — *Knoflach*: Zbl. Chir. **57**, 1714 (1930). — *Kull*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2**, 163 (1925). — *La Manna*: Tumori Anna **24**, II. s., Fasc. 12, 404 (1938). — *Langhans*: Virchows Arch. **38**, 559 (1867). — *Le Conte*: Ann. of Surg. **47**, 1000 (1908). — *Lee and Taylor*: Zit. nach *Wyatt*. — *Lewis and Geschickter*: Arch. Surg. **28**, 16 (1934). — *Lignac*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **65**, 968 (1921). — *Mallory*: Zit. nach *Porter and Whelan*. — *Marangos*: Beitr. path. Anat. **86**, 48 (1931). — *Maresch*: Wien. klin. Wschr. **1922**, 813. — *Martin*: Zit. nach *Sgallitzer*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **45**, 100 (1938). — *Masson*: Ann. d'Anat. path. **1**, 3 (1924). — *Amer. J. Path.* **4**, 3 (1928). — *McGlannon*: J. amer. med. Assoc. **89**, 850 (1927). — *Milner*: Dtsch. med. Wschr. **1910** I, 1190. — *Mecker*: Zit. nach *Raiford*. — *Merke*: Schweiz. med. Wschr. **1937** I, 639. — *Meyer*: Ver. dtsch. path. Ges. **15**, 306 (1912). — *Mörl*: Brun's Beitr. **153**, 71 (1931). — *Oberndorfer*: *Henke-Lubarschs Handbuch der*

speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IV/3, S. 814. 1929. — *Pack and Davis*: Amer. J. Surg. 1930, 472. — *Paltauf*: Zbl. Path. 48, 235 (1930). — *Patzelt*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 27, 269 (1931). — *Peyron*: C. r. Soc. Biol. Paris. 90, 346 (1924). — *Plant*: Arch. of Path. 28, 712 (1939). — *Planson*: Presse méd. 38, 240 (1930). — *Philipps u. Isaac*: Zit. nach *Raiford*. — *Porter and Whelan*: Amer. J. of Canc. 36, 343 (1939). — *Price*: Zit. nach *Porter and Whelan*. — *Raiford*: Amer. J. of Canc. 18, 803 (1933). — *Ransom*: Lancet 1890, 1020. — *Recktenwald*: Inaug. Diss. Frankfurt a. M. 1920. — *v. Rehren*: Zbl. Path. 36, 355 (1925). — *Reichel*: Neue deutsche Chirurgie, Bd. 33 b, S. 150. 1933. — *Ritschie*: Zbl. Path. 51, 51 (1931). — *Rössle*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 42, 143 (1931). — *Saltykow*: Beitr. path. Anat. 54, 559 (1912). — *Schack*: Beitr. path. Anat. 90, 441 (1932). — *Schmidt, M. B.*: Münch. med. Wschr. 1911 II, 2250. — *Schnebel*: Arch. klin. Chir. 124, 652 (1923). — *Schulte*: Beitr. path. Anat. 86, 440 (1931). — *Schopper*: Verh. dtsch. path. Ges., 16. Tagg., 1913, 387. — *Selberg*: Norddtsch. Ärztebl. 3, 52 (1940). — Dtsch. med. Wschr. 1939 II, 1295. — *Semsroth*: Zit. nach *Porter and Whelan*. — *Sgalitzer*: Wien. Ges. Chir., 9. Dez. 1937. — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 45, H. 1 (1939). — *Siburg*: Zbl. Chir. 46, 457 (1929). — *Sprafke*: Frankf. Z. Path. 45, 302 (1927). — *Staemmler*: Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 33. 1924. — *Staut*: Human Cancer. Philadelphia: Lee and Febiger 1932. — *Stewart and Taylor*: J. of Path. 29, 135 (1926). — *Strödal*: Zbl. Chir. 45, 1218 (1938). — *Versé*: Klin. Wschr. 1930 I, 332. — *Vittorio*: Zbl. ges. Chir. 1935. — *Ward*: Zit. nach *Wyatt*. — *Warren u. Gates*: Zit. nach *Wyatt*. — *Windholz*: Frankf. Z. Path. 35, 422 (1927). — *Wolfer*: Surg. etc. 43, 443 (1926). — *Wyatt*: Ann. Surg. 107, 260 (1938).