

(Aus der Prosektur des Krankenhauses in Königgrätz.)

## Über zwei Fälle von Phäochromocytom.

Von

Dr. Ant. Fingerland,

Prosektor.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. März 1942.)

Zu der interessanten Gruppe der innersekretorisch tätigen Neubildungen gehören auch die Nebennierenmarkgeschwülste (Phäochromocytome, Paragangliome). Diese Tumoren sind relativ selten, noch seltener jedoch werden sie klinisch erkannt, obwohl ihre eigenartige Symptomatologie meistens sehr ausgeprägt ist. In klinisch typischen Fällen veranlassen sie Paroxysmen von Hochdruck, vereinzelt sollen sie sogar zu einer dauernden Hypertension führen. Manchmal entbehren sie aber jeder spezifischen Symptomatologie und werden dann erst bei der Leichenöffnung als unerwarteter Befund erkannt.

Die erste anatomische und histologische Beschreibung stammt von *Manasse* (1896). *Brunschwig* und *Humpreys* haben im Jahre 1940 aus dem Schrifttum 104 Fälle gesammelt; in der Mehrzahl handelt es sich um Sektionsbefunde. Das typische klinische Syndrom, welches diese Tumoren hervorrufen, wurde zum erstenmal von *Labbé, Tinel* und *Doumer* (1922) beschrieben. Die richtige klinische Diagnose haben zum erstenmal *Vaquez, Donzelot* und *Géraudel* (1926) gestellt. Sie empfahlen eine operative Entfernung des Tumors, aber der Kranke ließ sich nicht zur Operation bewegen. Der Nebennierenmarktumor wurde später bei der Sektion tatsächlich gefunden. Im Jahre 1927 exstirpierte *Ch. Mayo* einen Tumor dieser Art, doch hat damals die Natur dieser Geschwulst noch nicht die richtige Würdigung erfahren. Die erste erfolgreiche Entfernung auf Grund richtiger klinischer Diagnose gelang im Jahre 1929 *Pinkoffs* und *Shipley*. Der Patient genas vollständig. Nach der Angabe von *Brunschwig* und *Humpreys* sind bis zum Jahre 1940 19 erfolgreiche Operationen von Nebennierenmarktumoren im Schrifttum verzeichnet.

Während meiner 12jährigen Tätigkeit in der Königgrätzer Prosektur habe ich unter etwa 4500 Sektionen 2 solche Neubildungen gesehen. In beiden Fällen handelte es sich um einen plötzlichen Tod. Der erste Fall wurde bereits im Jahre 1936 veröffentlicht. Da aber die nachträgliche Verarbeitung des aufgehobenen Geschwulstgewebes einige neue Tatsachen an den Tag brachte, halte ich es für nötig, den Fall hier nochmals kurz anzuführen.

*Fall 1.* F. U. Der 71jährige Mann wurde moribund in unser Krankenhaus eingeliefert. Da der Kranke bewußlos war, konnten keine anamnestischen Daten ermittelt werden. Harnzucker 4%, Aceton positiv. Harn-eiweiß positiv. Die Krankheit wurde klinisch als diabetisches Koma angesehen. Der Blutdruck wurde nicht gemessen.

Die am 26. 12. 34 durchgeführte *Sektion* ergab folgenden Befund: Generalisierte Arteriosklerose, dem hohen Alter des Verstorbenen entsprechend. Zahlreiche Encephalomalacien. Cholelithiasis. Rechte Nebenniere pflaumengroß, enthält eine braunrote, sehr weiche, geschwulstartige Masse, welche von der verdünnten Rinde teilweise umhüllt ist. Letztere enthält außerdem einen haselnußgroßen Geschwulstknoten von üblichem Aussehen eines Rindenadenoms. Außerhalb der vergrößerten

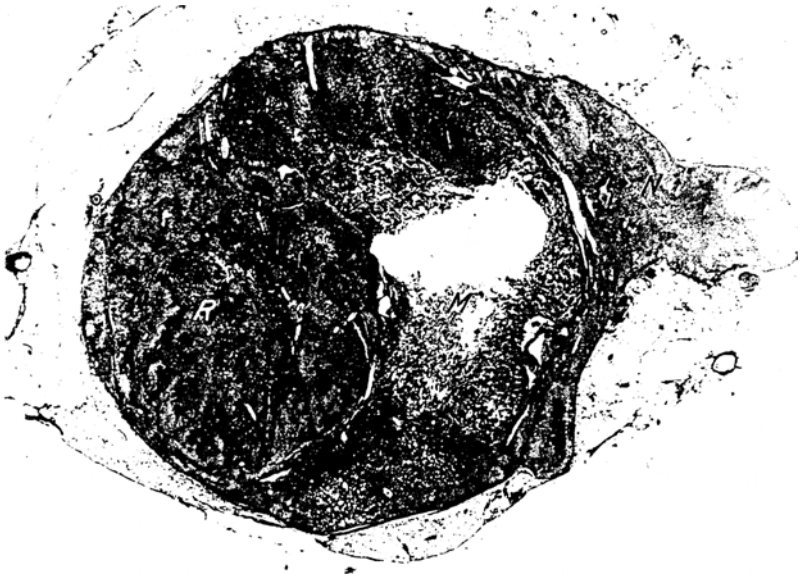


Abb. 1. Fall 1. Übersichtspräparat. Durchschnitt der rechten Nebenniere. 4mal vergrößert. In der Mitte der Nebenniere ein halbmondförmiger Durchschnitt des Markadenoms (M). Links in seiner Einbuchtung ein heller gefärbtes Rindenadenom (R). Rechts dem Markadenom anliegend das Nebennierengewebe (N). Imprägnation nach *Bodian*.

Nebenniere, im retroperitonealen Gewebe vor der Aorta in der Höhe der Abzweigung der rechten Nierenarterie, wird ein weiterer, ungefähr gänseigroßer Tumor von braunvioletter Schnittfläche und ebenfalls sehr weicher Konsistenz gefunden. Er besitzt eine eigene bindegewebige Kapsel. Inmitten des Tumorgewebes liegt eine große hämorrhagische Höhle mit dickflüssigem, blutigem Inhalt.

*Histologisch* besteht die Nebennierengeschwulst aus polygonalen Zellen, welche mit Ausnahme jener, die an die Endothelien der zahlreichen und breiten Blutsinus ansetzen, keine besondere Orientierung zeigen. Die Größe der Zellen wechselt von Stelle zu Stelle. So sieht man in einem Gesichtsfelde überwiegend kleine runde Zellen, in einem anderen in die Länge gezogene Zellen mit Andeutung einer rosettenartigen Anordnung. Anderswo findet man sehr große Zellen mit Kernmonstrositäten.

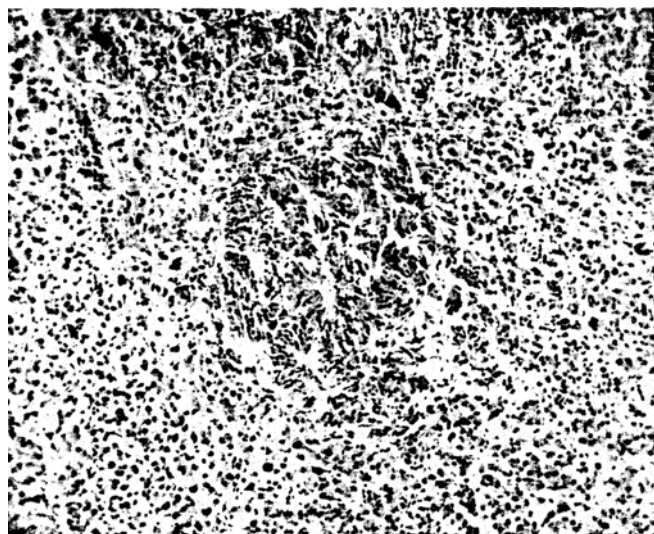


Abb. 2. Fall 1. Geschwulstgewebe des Markadenoms, aus polygonalen polymorphen Zellen bestehend. In der Mitte ein Herd kleiner länglicher, teilweise rosettenförmig gelagerter Zellen. Hämatoxylin-Erythrosin-Safran nach *Masson*. Vergr. 80.

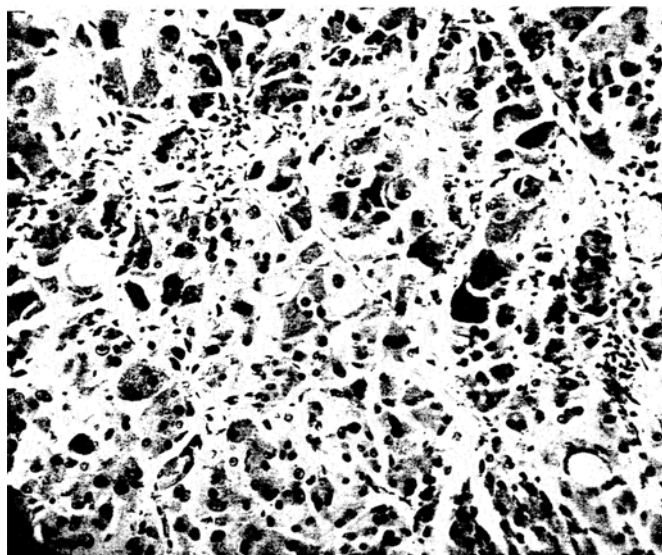


Abb. 3. Fall 1. Eine andere Partie des Tumorgewebes. Zellen von verschiedener Form und Größe, Kerne polymorph, Protoplasma ungleich stark gefärbt. Spaltenartige Lücken zwischen den Zellen. Hämatoxylin-Erythrosin-Safran nach *Masson*. Vergr. 200.

In Präparaten, welche aus in Formalin und Bouin fixiertem Materiale hergestellt worden sind, sieht man zwischen den Zellen scharfe Spalträume; auf

diese, in den Phäochromocytomen regelmäßig vorkommende Erscheinung hat bereits *Wegelin* aufmerksam gemacht. Zugegeben, daß es sich auch um ein Artefakt (Schrumpfung der Zellen) handeln kann, so ist es doch bei dieser Geschwulstart eigenartig ausgebildet und für sie sehr bezeichnend. Die Spalträume erinnern an diejenigen, welche im Nervensystem rings um die Ganglienzellen entstehen.

Das Plasma der Geschwulstzellen ist mit kleinen Granula vollgepropft, die nach Fixation in *Müllerscher* Flüssigkeit braun gefärbt sind. Die Dichte der Granulationen in einzelnen Zellen weist erhebliche Unterschiede auf. Die Tumorzellen sowie auch die Markreste färben sich nach *Serki* rosa, die Rindenzellen werden dagegen blau. Bei Silberimprägnation mit Protargol nach *Bodian* (s. unten)

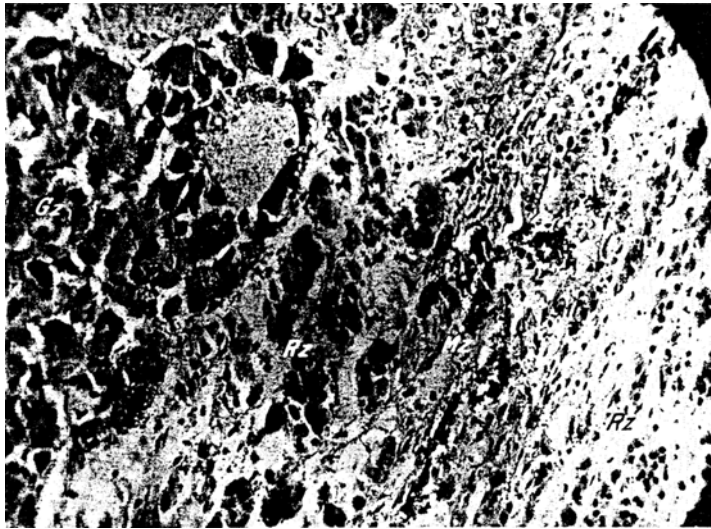


Abb. 4. Fall 1. Imprägnation nach *Bodian*. Links dunkel gefärbte Geschwulstzellen (*Gz*), deren Kerne nicht imprägniert sind. In der Mitte Inseln von Rindenzellen (*Rz*) mit dunkel gefärbten Kernen. Rechts davon atrophische Zellen des ursprünglichen Markes (*Mz*), ihr geschrumpftes Plasma schwarz imprägniert. Vergr. 200.

nehmen die Tumorzellen das Silber in derselben Weise auf wie normale Markzellen.

Das Rindenadenom besteht aus großen, hellen, lipoidhaltigen Zellen.

Der zweite, vor der Aorta liegende Tumor zeigt dieselbe Zusammensetzung wie die braunrote Neubildung der rechten Nebenniere. Entweder handelt es sich um eine regionäre Metastase der Nebennierenmarkgeschwulst oder eher um ein zweites, selbständiges Adenom, das aus dem *Zuckerkandelschen* Organ entstanden ist.

In der Bauchspeicheldrüse wurden Lipomatose, interstitielle Sklerosen und degenerative Veränderungen der *Langerhansschen* Inseln festgestellt. Es handelte sich also wahrscheinlich doch auch um einen Diabetes, obwohl hyperadrenalinämische Krisen ebenfalls, allerdings nur vorübergehend, Glykosurie verursachen können.

*Fall 2.* A., D., 46jährige Frau, hatte seit jeher an unregelmäßiger Regel gelitten. War verheiratet, hatte aber nie geboren noch einen Abortus gehabt. Im letzten Jahr 12 kg Gewichtsverlust. In den letzten 3 Monaten vor dem Tode Anfälle kolikartiger Schmerzen in der Magen-gegend, die sich nur mit Morphininjektionen stillen ließen; dabei hat sie nie erbrochen, auch bestand nie Gelbsucht. Leichte Palpations-schmerzen im Epigastrium. Im Magensaft Achlorhydrie und Hypacidität. Wegen Verdacht auf Gallensteine wurden der Kranken zum Zwecke der Cholecystographie 20 ccm einer Lösung von Natriumphenolphthalein unter Einhaltung der entsprechenden Vorschriften intravenös eingespritzt. Ungefähr 2 Stunden nach der Injektion wurde sie blaß, hatte einen beschleunigten Puls und klagte über Herzklopfen. Nach einer weiteren Viertelstunde stellte sich Atemnot ein. Die Haut blieb wachsweiß und war mit kaltem Schweiß bedeckt. Die Gliedmaßen waren kalt. Puls 150—160/min., weich, kaum tastbar. Dann wurde der Puls unregelmäßig. Unmittelbar vor dem Tode Stuhl- und Harndrang. Wegen Verdacht auf Lungenembolie wurde noch eine Eupaverininjektion vorbereitet, aber inzwischen trat der Tod ein, etwa 3 Stunden nach der Injektion des Kontrastmittels.

*Die Sektion* wurde am 1.3.41, 12 Stunden nach dem Tode durchgeführt. Sektionsbefund: Leichenblut überall flüssig. Gehirn ohne Veränderungen. Beide Lungen stark mit wässriger Flüssigkeit durchdrängt. In den Lungenarterien wird kein Blutpfropf gefunden. Herz  $10,5 \times 5$  cm. kontrahiert, ohne jeglichen pathologischen Befund. Coronargefäße, Aorta und die peripheren Arterien unverändert.

An Stelle der rechten Nebenniere befindet sich ein hühnereigroßes, 76 g schweres Gebilde, das aus sehr weichem und brüchigem, encephaloidem, auf der Schnittfläche graurotem Gewebe zusammengesetzt ist. Die stark abgeflachten Reste der Nebenniere liegen der Geschwulst schalenartig an. Inmitten des Geschwulstgewebes ein mit Blut gefüllter Riß.

In der Umgebung der Gallenblase bindegewebige Verwachsungen. Die Blase selbst normal groß, enthält ungefähr 50 Steine von Hanfsamengröße und etwas helle trübe Flüssigkeit. Die innere Wand der Gallenblase weißgrau, die Schleimhautzeichnung verwaschen. Der Blasengang ist mit einem kleinen Stein verstopft.

*Anatomische Diagnose:* Markadenom der rechten Nebenniere. Plötzlicher Tod. Flüssiges Blut. Intensives Lungenödem. Chronische Cholecystitis mit Gallensteinen. Verstopfung des Blasenganges durch einen Stein. Keine Zeichen von Arteriosklerose.

Die Nachfrage bei dem Gatten der Verstorbenen ergab, daß die Frau, abgesehen von den Gallensteinkolikanfällen, schon lange, mindestens 3 Jahre, an ganz andersartigen Anfällen gelitten hatte, ohne aber diesen eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Bei diesen Anfällen, die aus voller Gesundheit und zu verschiedenen Tages und Nachtzeiten sich einzustellen pflegten, wurde sie immer plötzlich blaß. Die Finger streckten sich und zitterten. Sie soll wie erstarrt gewesen sein, ihr Bewußtsein war aber nicht getrübt. Sie pflegte sich dabei hinzusetzen ohne zu

sprechen. Nach einigen Minuten war der Anfall vorüber. Sofort bekam sie wieder ihre normale rote Gesichtsfarbe und gleichzeitig stellte sich das Gefühl der vollen Gesundheit ein. Sehr oft sang sie unmittelbar nach dem Anfall. Anfangs bekam sie die Anfälle einmal im Monat, später stellten sie sich öfters ein. In der letzten Zeit wiederholten sie sich bis zweimal in der Woche und waren mit heftigen Kopf- und Brustschmerzen verbunden. Während und nach den Anfällen erbrach sie niemals, auch hat sie dabei nie Harn gelassen. In der letzten Zeit wurden



Abb. 5. Beide Nebennieren des Falles 2. Zwei Drittel der wirklichen Größe. Die den Tumor enthaltende rechte Nebenniere aufgeschnitten und aufgeklappt.

diese Anfälle offenbar durch die Gallensteinkoliken überdeckt. Sie konnten aber nichts Anderes als Hypertensionsanfälle sein.

*Histologische Untersuchung* (Nr. 15947). Geschwulstteile, Hypophyse, Ovarien, Herzfleischstücke mit Kranzadern und Lungen wurden in Bouinscher Flüssigkeit fixiert. Andere Tumorstücke wurden in Alkohol (96%), Formalin (10%), Müllersche und Zenkersche Flüssigkeit eingelegt. Der größte Teil des Tumors wurde zum Zwecke der weiteren biologischen und chemischen Untersuchung roh im Kühlschrank aufbewahrt.

*Rechte Nebenniere mit dem Marktumor.* Die Geschwulst ist von der verdünnten Nebennierenrinde durch eine fibröse Kapsel abgegrenzt, die jedoch an einer Stelle fehlt, so daß hier das Geschwulstgewebe an das Nebennierenparenchym unmittelbar angrenzt. Es konnte eine Stelle gefunden werden, wo das Tumorgewebe direkt in die Markzellen übergeht.

Das Geschwulstgewebe besteht aus polygonalen Zellen von sehr unregelmäßiger Form und Größe. Sie sind wie aufeinander gepreßt und die kleineren Zellen sind manchmal in dem Zelleib der größeren eingeschaltet, so daß sie gewissermaßen

als Einschlüsse erscheinen, es dürfte sich aber keineswegs um Zytophagie handeln. An einigen Stellen sind die Geschwulstzellen klein und polygonal, an anderen wieder in die Länge gezogen und zuweilen rosettenartig angeordnet. Es gibt auch Partien, die aus großen polygonalen Zellen bestehen und mancherorts sogar mehrkernige Riesenzellen enthalten, die aber eine nur sehr entfernte Ähnlichkeit mit den *Langhansschen* Zellen, wie sie *Manasse* für seinen Fall hervorhebt, besitzen. Nach Fixation in Formol und *Bouinscher* Flüssigkeit findet man zwischen den Zellen scharf gezeichnete Spalten, die zwar artefiziell entstanden sind, aber, wie schon im ersten Falle angegeben wurde, dem histologischen Bilde ein eigenartiges

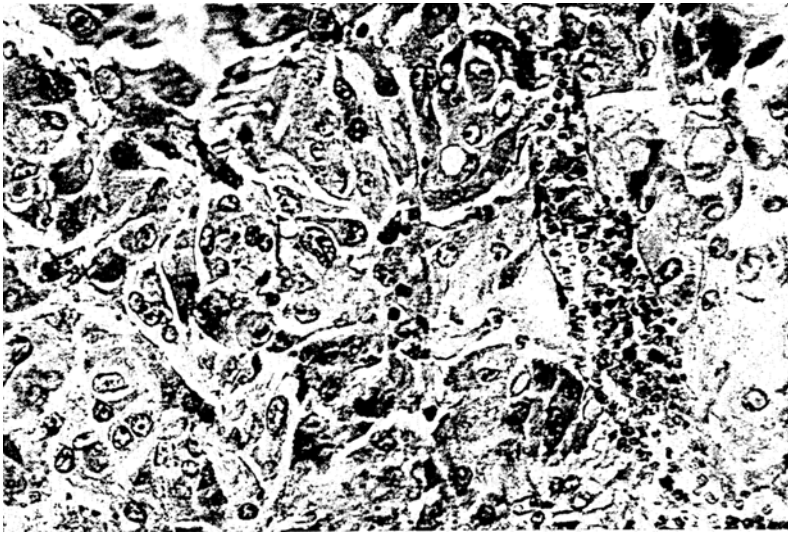


Abb. 6. Fall 2. Markgeschwulst der rechten Nebenniere. Polygonale Zellen, zwischen ihnen spaltförmige Lücken. Kleine Granula im Zellplasma. Rechts eine Blutlacune, durch platte Endothelzellen begrenzt. Hämatoxylin-Erythrosin-Safran nach *Masson*. Vergr. 400.

und charakteristisches Aussehen verleihen. Um die Blutsinus, die in beträchtlicher Anzahl die Geschwulst durchziehen, nehmen die Tumorzellen eine „peritheliale“ Anordnung ein. Die meisten Blutlacunen sind ziemlich geräumig; ihre Wand wird größtenteils nur durch eine Schicht von platten Endothelzellen gebildet, denen die Geschwulstzellen unmittelbar ansitzen. Gänge oder Kanälchen sieht man nirgends; die Geschwulst besitzt einen typisch innersekretorischen Bau.

Die Geschwulstzellkerne sind größtenteils oval, chromatinreich. In Abschnitten, die aus großen Zellen bestehen, gibt es zahlreiche Kernmonstrositäten und es kommen hier auch mehrkernige Plasmodien vor. Mitosen sind selten anzutreffen. Aus diesem Grunde und auch angesichts der fehlenden Metastasen möchten wir die Geschwulst nicht für maligne halten.

Das Plasma der Geschwulstzellen enthält feine Körnchen, die jedoch bei den gewöhnlichen Färbungen ziemlich undeutlich zur Darstellung kommen. Wendet man dagegen die „Einschlußfärberei“ nach *Feyrter* an, so erscheinen sie schön rot gefärbt. In Gewebsstücken, die ursprünglich in *Müllerscher* Flüssigkeit fixiert waren — wobei sie bereits makroskopisch eine schwarzbraune Farbe angenommen haben — sind die Geschwulstzellen mit feinen bräunlichen Granulis angefüllt, die in sonst ungefärbtem Schnitt besonders gut zu beobachten sind. Allerdings ist

die Braunfärbung des Geschwulstgewebes keine gleichmäßige, indem an manchen Orten fast alle Zellen farblos geblieben sind. In den tieferen Geschwulstpartien zeigen merkwürdigerweise auch die interlobulären fibrösen Septa sowie auch die durch Fixation geronnene Flüssigkeit innerhalb der Gefäße und zwischen den Geschwulstzellen, an manchen Stellen eine Braunfärbung, die zuweilen sogar intensiver ist als jene der Geschwulstzellen selbst. Diese Erscheinung beruht wahrscheinlich auf einer postmortalen Auslaugung der chromaffinen Substanz in die nächste Umgebung der Tumorzellen; außerhalb der Geschwulst sind dagegen sämtliche Gewebe vollkommen farblos. Ähnliches Verhalten bei der Girom-impregnation beschreibt auch *Büchner*.

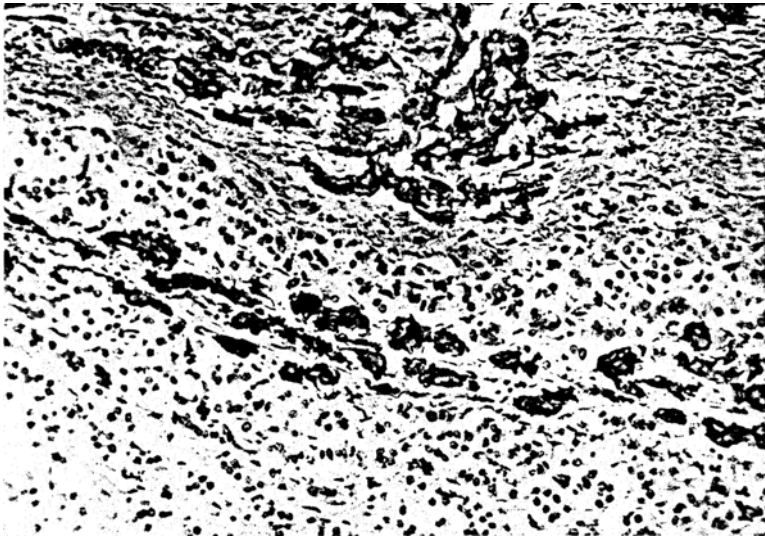


Abb. 7. Fall 2. Imprägnation nach *Bodians*. Vergr. 150. Oben eine Randpartie der Geschwulst, darunter Nebennierenrinde und ein schmaler Streifen des Markes. In den Markzellen schwarz imprägnierte Granula; die Geschwulstzellen in derselben Weise dargestellt. Von den Rindenzellen nur Kerne sichtbar.

Mit Hilfe der *Bodianschen* Protargolimpregnierung am Paraffinschnitt (nach Fixierung in Formalin oder *Bouins* Lösung) lassen sich im Plasma der Geschwulstzellen ebenfalls Granulationen darstellen. Allerdings sind sie nur zum Teil ähnlich tiefschwarz imprägniert wie die normalen Nebennierenmarkzellen; dies trifft vorwiegend nur für die Randpartien der Geschwulst zu, wogegen die übrigen Zellen einen mehr rötlichen Ton annehmen. Die Zellkerne bleiben dabei ungefärbt und erscheinen als optisch leere Lücken; hingegen werden die Kerne der Rindenzellen schwarz, so daß man auf den ersten Blick beide Zellarten unterscheiden kann.

Mit der Sudanfärbung lassen sich im Geschwulstgewebe keine Lipide nachweisen. Die Glykogenfärbung nach *Best* läßt nur spärliche Glykogenkörnchen zum Vorschein kommen, deren Zahl und Größe in den einzelnen Zellen ziemlich stark wechselt.

Vereinzelt findet man im Tumorgewebe umschriebene Stellen, die mit neutrophilen Leukocyten dicht infiltriert sind. Außerdem gibt es im Tumor kleine scharf begrenzte Herde, welche aus geschrumpften Zellen bestehen; sie lassen vermuten, daß der Zellinhalt ausgeschwemmt wurde. Diese Veränderungen scheinen frisch

zu sein und ihre Entstehung ist höchstwahrscheinlich lokalen Zirkulationsstörungen zuzuschreiben.

Die *linke Nebenniere* hat eine normale Struktur. Das Verhältnis zwischen Rinde und Mark scheint regelrecht zu sein. Bei Silberimprägnation mit Protargol werden die Achsenzylinder und die Markzellengranula schwarz imprägniert. Letztere färben sich dabei intensiv schwarz, namentlich an der Rindenmarkgrenze.

*Lunge.* Die Mehrzahl der Alveolen enthält eine wässrige Flüssigkeit. Hier und da befinden sich in einigen Alveolen Gruppen von Herzfehlerzellen. Die Arterien und Venen sind dilatiert und mit Blut vollgefüllt. In einigen kleineren Venen sind Anhäufungen von Leukocyten zu sehen. Die Schleimhaut der Bronchien

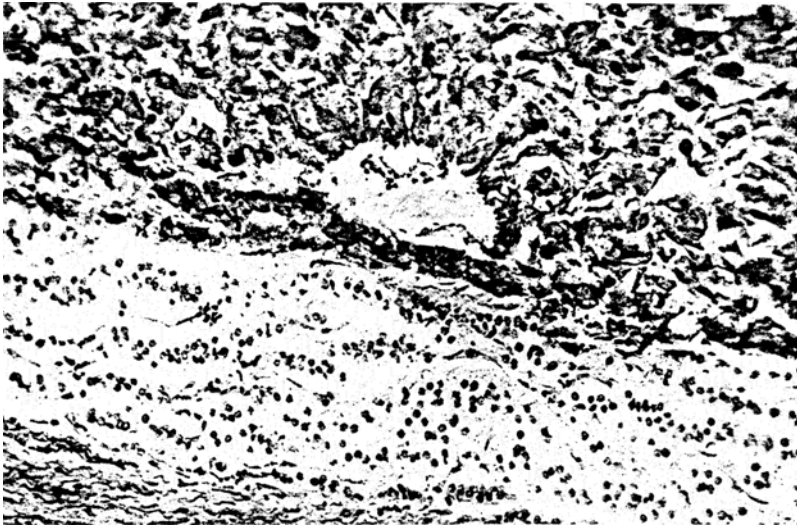


Abb. 8. Fall 2. An die Rinde angrenzender Geschwulstrand. Die Granulationen der Tumorzellen imprägniert. Inmitten des Tumorgewebes eine Blutkavne. Imprägnation nach *Bodian*. Vergr. 200.

ist ohne Befund. Die Wand der Lungenarterien zeigt keine krankhaften Veränderungen.

*Das Herzfleisch* und die kleinen Kranzgefäße zeigen keine Veränderungen, nur in der Wand der größeren Stämme der Aa. coronariae finden sich einige fibröse polsterartige Intimahyperplasien von winzigem Ausmaße. Einige Muskelsepten und adventiziellen Räume scheinen leicht ödematös durchtränkt zu sein, was auch *Ichtemann* in seinem Falle beschreibt.

*Die Hypophyse* zeigt keine Veränderungen.

*Die Eierstöcke* enthalten zahlreiche Corpora albicantia und Corpora fibrosa. In der Rindenschicht gibt es keine Primordialfollikel mehr. Im rechten Eierstock befindet sich eine follikuläre, mit homogener Flüssigkeit gefüllte Cyste.

Die morphologischen und besonders auch die histochemischen Eigenschaften des Geschwulstgewebes in unseren beiden Fällen weisen eindeutig auf chromaffines Gewebe hin. Letzteres ist in histochemischer Hinsicht durch folgende Merkmale charakterisiert:

1. Chromaffinität (*Henle* 1865).

2. Reduktion von Silbersalzen unter bestimmten Bedingungen (*Laignel-Lavastine* 1905, *Kutschera-Aichbergen* 1922, *T.* und *A. Ogata* 1923).

3. Reduktion von Osmiumsäure (*Mulon* 1906, *Cramer* 1918).

4. Metachromasie, die am besten durch die sogenannte „Einschlußfärberei“ nach *Feyrter* (1936) erzielt wird. Hierher gehören vielleicht auch die Methoden von *Dewitzky* (1912) mit Kresylviolett, von *Wiesel* mit Toluidinblau, von *Schmorl* und von *Sevki* (1934) mit GiemsaLösung.

Mit der Metachromasie haben sich neulich *Feyrter* und *Schulz* befaßt. Ihre Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Eigenschaft durch das Vorhandensein von irgendwelchen Lipoiden bedingt ist, denn sie verschwindet nach der Wirkung von fettlösenden Mitteln. Da Neutralfette, Cholesterin und seine Ester keine Metachromasie geben, sind die genannten Autoren der Meinung, daß es sich am ehesten um Phosphatide und Zerebroside handelt, die vielleicht noch an irgendwelche Eiweißstoffe gebunden sind. *Kutschera-Aichbergen* hat in Trockensubstanz des Nebennierenmarkes 50% Lipoiden gefunden (angeführt nach *Schulz*). Das Vorhandensein von solch großer Lipoidmenge im Markgewebe kann nicht überraschen, wenn wir in Betracht ziehen, daß es sich um ein neurogenes Gewebe handelt.

Die übrigen obengenannten Methoden beruhen durchwegs auf Reduktion, welche durch das Adrenalin selbst (*Ogata*) oder vielleicht auch durch verwandte Reduktionsstoffe, wahrscheinlich Vorstufen des Adrenalins, bedingt ist. Sie haben alle den großen Nachteil, daß sie sich ausschließlich an frischen oder eigens zu diesem Zwecke fixierten Material durchführen lassen, nicht aber an Gewebsteilen, die bereits in Formalin oder dergleichen aufbewahrt worden sind. Meistens wird auch angegeben, daß die Gewebe in lebenswarmem Zustande bearbeitet werden müssen; dazu steht jedoch im Widerspruch die Angabe von *Kutschera-Aichbergen*, daß die Fähigkeit, das ammoniakalische Silber zu reduzieren, ziemlich lange nach dem Tode erhalten bleibt und nicht einmal durch fortgeschrittene Autolyse und Fäulnis aufgehoben wird.

In unseren früheren Untersuchungen konnten wir zeigen, daß sich das chromaffine Gewebe mit der ursprünglich zur Darstellung von Nervenfasern von *Bodian* angegebenen Imprägnation mit Protargol im Paraffinschnitt elektiv darstellen läßt, und zwar an jedem Material, das in Formollösung oder in *Bouinscher* Flüssigkeit, auch seit längerer Zeit, aufbewahrt worden ist. Fixierung in lebensfrischem Zustande ist dabei keineswegs Bedingung; die postmortale Autolyse hat offenbar nur geringen Einfluß auf den Ausfall der Imprägnation. Es mag dahingestellt bleiben, ob die nach *Bodian* imprägnierbaren Granula dieselben sind, an welchen die übrigen Reduktionsmethoden angreifen, oder gar ob dieselben Reduktionsstoffe dabei in Wirkung treten. Letzteres erscheint wenig wahrscheinlich, da wohl anzunehmen ist, daß sowohl die wasserlöslichen als auch die lipoidartigen Reduktionsstoffe bei der

Fixierung und Paraffineinbettung ausgelaugt werden. Immerhin ist die Methode von *Bodian*, sofern es auf die Darstellung des chromaffinen Gewebes ankommt, hinreichend elektiv und dabei hinsichtlich der Fixierung viel weniger anspruchsvoll als die übrigen Methoden. Mit Chrom- und Quecksilbersalzen fixiertes Material läßt sich allerdings nicht anwenden.

Da das Geschwulstgewebe in unseren beiden Fällen Chromsalze reduziert, sich entweder mit Giemsalösung nach *Sevki* oder mit Thionin nach *Feyrter* metachromatisch färbt und mit der *Bodianschen* Methode sich elektiv imprägnieren läßt, erscheint es bereits morphologisch als chromaffines Gewebe hinreichend charakterisiert. Zudem war im Fall 2 ein unmittelbarer Zusammenhang des Geschwulstparenchyms mit dem Nebennierenmark nachweisbar.

Darüber hinaus war es uns aber möglich, namentlich in Fall 2, zum Teil auch in Fall 1, durch den direkten Nachweis des Adrenalins im Geschwulstgewebe die Diagnose einer chromaffinen Geschwulst über jeden Zweifel sicherzustellen.

Wie bereits *Büchner* beobachtet hatte, konnten auch wir anlässlich unserer beiden Fälle feststellen, daß die Formalinlösung, in welcher Tumorstücke aufbewahrt waren, sich allmählich grünlich-braun färbte, wobei das Geschwulstgewebe selbst braun wurde. Noch auffälliger war die letztgenannte Erscheinung bei Fixierung in 96%igem Alkohol, welcher selbst dabei eine lebhaft rote Farbe annahm. Nun ließ sich in diesen beiden Fixierungsflüssigkeiten die *Adrenalinreaktion nach Vulpian* eindeutig erzielen: Nach Zusatz von schwacher Eisenchloridlösung nahmen sie eine tief smaragdgrüne Farbe an, die nach Zusatz von Natronlauge in eine ziegelrote umschlug. Sogar auch die *Bouinsche* Lösung, die sonst unverändert geblieben war, reagierte deutlich mit Eisenchlorid. Die Kontrollprüfung mit ungebrauchten Fixierungsflüssigkeiten hatte ein negatives Ergebnis.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß die *Bouinsche* Flüssigkeit, in welcher Gewebstücke von Fall 1 6 Jahre lang gelegen hatten, bei der nachträglichen Prüfung noch deutlich positiv reagierte. Es ergab sich also, daß das Adrenalin bzw. die adrenalinähnlichen Stoffe, welche die *Vulpiansche* Reaktion bewirken, in den Fixierungsflüssigkeiten sehr lange konserviert bleiben. Dagegen konnten wir keine Reaktion erzielen, wenn wir mit dem *Vulpianschen* Reagens das Wasser prüften, in welchem Tumorteile nach erfolgter Fixierung mit *Zenkerscher* und *Müllerscher* Flüssigkeit aufbewahrt worden waren; es hat den Anschein, daß Chrom- und Quecksilbersalze das Adrenalin zerstören.

*Tierversuche.* Nachdem also die positive Reaktion nach *Vulpian* bereits mit ziemlicher Sicherheit auf die Anwesenheit von Adrenalin in der Geschwulst hingewiesen hatte, suchten wir den Nachweis auch noch

auf biologischem Wege zu führen. Zu diesem Zwecke stand uns reichliches Geschwulstgewebe von Fall 2, das in unfixiertem Zustande aufbewahrt worden war, zur Verfügung.

Ungefähr 3 g davon wurden mit 15 cem physiologischer Kochsalzlösung zerrieben. Nach Filtration durch Papierfilter gewannen wir eine klare, leicht rötliche Flüssigkeit. Ein Tropfen hiervon wurde in den Bindehautsack eines Kaninchens eingebracht. Die Bindehaut wurde nach vorübergehender Rötung ganz blaß. Ein Kaninchen von 1,5 kg Gewicht bekam 4 cem Filtrates in die Ohrvene, ein anderes nur 1 cem. Beide Tiere starben binnen 15 Minuten nach der Injektion. Nach den ersten 8 Minuten ließen sie die Köpfe hängen, dann zeigten sie unregelmäßige Atemmuskulaturkontraktionen und sub finem stellten sich Krämpfe, Mydriasis und Exophthalmus ein. Dem zweiten Versuchstier trat unmittelbar vor dem Tode weißer Schaum aus der Schnauze und den Nasenöffnungen. Ein drittes Kaninchen bekam 2 cem der unfiltrierten Tumorenemulsion unter die Rückenhaut eingespritzt. Das Tier starb in der folgenden Nacht 4—10 Stunden nach der Injektion.

Bei der Sektion aller drei Tiere fanden wir ein intensives Lungenödem und punktförmige Hämorrhagien in der Pleura, dem Herzbeutel und dem Mediastinum. Die Arterien, Capillaren und kleinen Venen sind kontrahiert. Die großen Venen und der ganze kleine Kreislauf sind mit Blut überfüllt. Denselben Befund zeigt ein weiteres Kaninchen, dem 1 cem einer 1%igen Adrenalinlösung injiziert wurde. Mangels weiterer Versuchstiere war es uns nicht möglich, die Dosis letalis minima des Tumorextraktes festzustellen.

*Chemische Untersuchung.* Die folgenden Erhebungen wurden gemeinsam mit Herrn Ing. Chem. Zd. Schaefer (von dem Glasforschungsinstitut in Königsgrätz) ermittelt, dem wir an dieser Stelle unseren wärmsten Dank aussprechen möchten.

Zunächst wurden qualitative Proben auf Adrenalin im Gewebsextrakt der Geschwulst durchgeführt, und zwar mit Jod, Sublimat und Kaliumnitrit. Das Ergebnis war bei sämtlichen Proben eindeutig positiv.

Nachher sind wir an die quantitative Adrenalinbestimmung herangetreten, die mit Hilfe der colorimetrischen Phosphowolframmethode nach *Folin-Denis* durchgeführt wurde; als Vergleichslösung benützten wir das 1‰ige Adrenalinum hypochloricum, wie es zu therapeutischen Zwecken im Handel befindlich ist. Auf diese Weise wurde festgestellt, daß 1 g des Geschwulstgewebes 5 mg Adrenalin enthält. Der Gesamtinhalt in der ganzen Geschwulst von 70 g Gewicht war also 350 mg. Diese Menge ist mindestens 300mal so groß wie die minimale tödliche Dosis des Adrenalins bei intravenöser Einverleibung.

In dem uns erreichbaren Schrifttum haben wir folgende Angaben über den Adrenalinegehalt in chromaffinen Tumoren gefunden:

	Autor	Gewicht der Geschwulst g	Gesamtbetrag an Adrenalin mg	1 g Tumor enthält mg
1	<i>Belt und Powell</i> 1934 . . . . .	100	2000	20
2	<i>Kalk</i> 1934 . . . . .	250	375—500	1,5—2,0
3	<i>Burgess et al.</i> 1936 . . . . .	100	350	3,5
4	<i>Kelly</i> 1936 . . . . .	240	300	1,2
5	<i>Edvard</i> 1937 . . . . .	20	75	3,5
6	<i>Brenner et al.</i> 1938 . . . . .	300	1200	4,0
7	<i>Brunschwig und Humpreys</i> 1940 . . . . .	13,5	30	2,2
8	Unser Fall 2 . . . . .	70	350	5,0

Wenn wir von der etwas überraschenden Angabe von *Belt und Powell* absehen, so schwankt der Adrenalingehalt zwischen 1—5 mg in 1 g des Tumorgewebes. Normale Nebennieren sollen nach *Schmorl und Ingier* 1—8 mg, im Durchschnitt 4,2 mg Adrenalin enthalten. Im Leichenorgan ist die Adrenalinmenge meistens herabgesetzt, manchmal unter 1 mg (*Lucksch, Goldzieher*). Unsere eigenen zwei Orientierungsuntersuchungen ergaben 0,5 bzw. 0,8 mg Adrenalin in beiden Nebennieren zusammen. (Der erste Fall betraf einen 4jährigen Knaben, der im Anfall von paroxysmaler Tachykardie starb, der zweite einen 30jährigen Mann, gestorben im Anfall einer *Jacksonschen* Epilepsie. Beide Untersuchungen wurden mehrere Tage nach dem Tode durchgeführt. Der Vergleich mit den Normalmengen läßt erst das überwältigende Quantum von Adrenalin in den chromaffinen Tumoren klar hervortreten.

*Anfälle.* Eine Eigentümlichkeit der Hypertensionsfälle ist ihr rasches Vorübergehen. Schon die ersten Beobachter, die sich mit chromaffinen Tumoren beschäftigten, waren überzeugt, daß die Anfälle durch plötzliche Ausschwemmung von Adrenalin in die Blutbahn verursacht werden, aber erst im Jahre 1937 haben *Beer, King und Prinzmetal* eine Vermehrung von Adrenalin im Blute während des Anfalles tatsächlich nachgewiesen. Die kurze Dauer der Anfälle ist durch die rasche Zerstörung des Adrenalins bedingt, die namentlich in der Leber vor sich gehen soll (*Blaschko, Richter und Schloßmann*). Schon nach einigen Minuten und sogar Sekunden ist die Vermehrung des Adrenalins nicht mehr feststellbar.

Die klinischen Symptome eines Anfalles sind identisch mit denen der Adrenalinvergiftung. *Gormsen* hat im Schrifttum 6 sichere Fälle von Adrenalinvergiftung gefunden. Die dabei beobachteten Hauptsymptome waren: plötzlicher Kopfschmerz, der hauptsächlich im Nacken lokalisiert war, Angst, Blässe, Erbrechen, Dyspnoe, Pulsbeschleunigung, erhöhter Blutdruck (der aber nur selten gemessen wurde) und Kollaps. In *Gormsens* Falle hat sich ein Asthmatiker subcutan irrtümlicherweise 60 mg Adrenalin injiziert, also viermal soviel als nach der Angabe von *Rosenkranz* die Dosis letalis minima für diese Einverleibungsart beträgt.

Bei der Sektion wurden Venostase, intensives Lungenödem und zahlreiche punktförmige Hämorrhagien in den inneren Organen gefunden. Die Dosis letalis minima bei intravenöser Einverleibung wird von *Mayer-Gottlieb* mit 0,5—1,0 mg, von *Rosenkranz* sogar mit 0,2 mg Adrenalin angegeben.

*Ausschwemmung des Adrenalins.* Normale Nebennieren im Zustande der Ruhe sollen überhaupt kein Adrenalin an den Blutkreislauf abgeben (*Cannon*). Zu feststellbarer Ausschwemmung kommt es erst bei einer Reizung des Sympathicus oder bei Emotionen, körperlicher Anstrengung, durch Kältewirkung, bei Hypoglykämie, bei Blutverlust, niedriger Sauerstofftension und durch die Wirkung von bestimmten chemischen Stoffen, namentlich jener der Acetylcholinreihe (*Feldberg* und *Mintz*). *Short* und seine Mitarbeiter sind auf Grund ihrer Experimente zu der Meinung gelangt, daß die charakteristischen Beschwerden, die beim Rauchen vorkommen, und die sich durch Puls-, Blutdruck- und Hauttemperaturveränderungen sowie Blutzuckererhöhung offenbaren, durch erhöhte Abgabe des Adrenalins infolge der stimulierenden Wirkung des Nikotins auf das sympatho-adrenale System hervorgerufen werden.

Auch bei einigen anatomischen Läsionen der Nebenniere kann das Adrenalin plötzlich ausgeschwemmt werden. So haben *Demole* und *Rutishauser* einen Fall von destruktivem tuberkulösem Prozeß der Nebennieren verzeichnet, bei welchem vorübergehende Hypertensions- und Hyperglykämiefälle sich einstellten, die von ihnen mit überstürzter, durch den entzündlichen Prozeß verursachter Ausschwemmung des Hormons erklärt werden. Hierher mag auch ein von uns beobachteter Fall des plötzlichen Todes einer älteren Frau gehören, bei welcher als einziger pathologischer Befund eine massive frische Hämorrhagie im Zentrum beider Nebennieren konstatiert wurde.

Aus einem Nebennierenmarkadenom kann das Adrenalin offenbar unter verschiedenen Umständen ausgeschwemmt werden. Es ist aber wenig wahrscheinlich, daß dabei Nerveneinflüsse eine Rolle spielen. Bekanntlich ist die Existenz von Nervenfasern im Geschwulstgewebe überhaupt sehr zweifelhaft, natürlich mit Ausnahme der Geschwülste des Nervengewebes selbst. Tatsächlich konnten wir mit Hilfe der *Bolian*-schen Methode im Geschwulstgewebe unserer beiden Fälle keine Nervenfasern darstellen, obwohl solche in dem anliegenden Nebennierenrest tadellos imprägniert waren.

Bei unserer zweiten Kranken stellten sich die Anfälle ohne jegliche merkbare Ursache ein. Die Anlässe zur Adrenalinausschwemmung sind am häufigsten mechanischer oder chemischer Art. Angesichts der Weichheit und Brüchigkeit solcher Geschwülste kann angenommen werden, daß bereits ein geringfügiger mechanischer Insult ausreicht, um das Tumorgewebe zu verletzen und die Ausschwemmung eines Teiles des Adrenalindepots zu veranlassen. *Labbé*s Patient bekam seine Anfälle

nach dem Morgenstuhl, also wahrscheinlich infolge der Erhöhung des Bauchdruckes. In dem Falle, der von *Oberling* und *Jung* beschrieben wurde, handelte es sich um eine Gebärende, die nach der Geburt gestorben war. Bei dem Kranken *Poters* pflegten sich die Anfälle nach einer Beugung des Körpers einzustellen. Die von *Kalk* beobachtete Frau bekam die Anfälle nach Körperanstrengungen; sie ließen sich auch durch Palpation der entsprechenden Nierengegend hervorrufen.

In einem Teil der beschriebenen Fälle starben die Kranken während oder bald nach der Operation, was dem Freiwerden des Adrenalins anlässlich mechanischer Lädierung des Tumors bei dem chirurgischen Eingriff oder vielleicht auch einer Potenzierung des ausgeschwemmten Adrenalins durch injiziertes Kokain zuzuschreiben ist. Manchmal kommt es zu Adrenalinausschwemmung infolge einer Blutung in das Tumorgewebe, wie es auch bei unserem ersten sowie bei *Tillmanns* Kranken der Fall war. Auch in unserem zweiten Falle lag eine hämorrhagische Zerreißung vor. Da hier aber der tödliche Anfall sich kurz nach Verabreichung des Kontrastmittels ereignete, so kann man vermuten, daß es die chemische Wirkung des injizierten Natriumtetrajodphenolphthalein war, durch welche die Ausschwemmung des Adrenalins und somit der Tod veranlaßt wurde. *Krchňák* gibt an, daß einige Kranken nach einer Injektion dieses Stoffes ein Wärmegefühl, ähnlich wie nach einer Calciuminjektion wahrnahmen. Einigemal kam es zum Unwohlsein, Brechreiz, Schwindel und Schwächegefühl. *Skorpił* erwähnt Thrombose der Ellenbogenvene und kleine Lungenembolie. *Lutz* und *Szyfryed* beobachteten einen plötzlichen Tod bei Angina pectoris nach Injektion eines analogen Präparates.

In unserem Falle haben wir keine Thrombosen gefunden. Dagegen sahen wir in den kleinen Lungengefäßen und herdförmig im Tumorgewebe Anhäufungen von polynucleären Leukocyten und in der Geschwulst fanden wir außerdem noch kleine keilförmige Herde, die sich aus degenerativ veränderten Tumorzellen zusammensetzten. Die Entstehungsart dieser Veränderungen bleibt unklar; doch erscheint die Annahme nicht ganz unberechtigt, daß sie ein Ausdruck von lokalen Zirkulationsstörungen sind, die durch das intravenös verabreichte Kontrastmittel verursacht wurden. Damit würde auch die plötzliche Ausschüttung des Adrenalins nach der Injektion eine Erklärung finden.

Daß aber der Tod der Kranken tatsächlich durch das Adrenalin verursacht war, kann als gesichert angenommen werden. Dafür zeugt das ganze klinische Bild des tödlichen Anfalles, insbesondere die plötzlich einsetzende auffällige Blässe, weiterhin das intensive Lungenödem und schließlich schon an sich das Vorhandensein eines chromaffinen Tumors, welcher eine mehr als 300fach tödliche Menge Adrenalins enthielt.

*Begleitende Arteriosklerose.* In einigen Fällen von Phäochromocytom bei verhältnismäßig jungen Personen wurde eine fortgeschrittene Arterio-

sklerose gefunden. Die ausgeprägtesten Befunde dieser Art sind von *Wiesel* bei einem 2jährigen Kinde, von *Kremer* bei einem 14jährigen Mädchen und von *Hoffmayer* bei einem 25jährigen Manne beschrieben worden. Unsere Fälle bringen keinen wesentlichen Beitrag zu dieser interessanten Frage. Der erste Kranke hatte zwar eine schwere allgemeine Arteriosklerose, es handelte sich jedoch um eine in fortgeschrittenem Alter stehende Person. Im zweiten Falle, in welchem die anamnестischen Angaben auf Hypertensionsanfälle schließen lassen, wurden keine Zeichen von Arteriosklerose gefunden.

#### Zusammenfassung.

In einem Sektionsgut 4500 Fällen kamen 2 Fälle von chromaffiner Geschwulst (Phäochromocytom) der Nebenniere vor. Sie betrafen einen 71jährigen Mann und eine 46jährige Frau. In beiden Fällen trat der Tod plötzlich ein, in dem zweiten nach einer zum Zwecke der Cholecystographie verabreichten intravenösen Einspritzung von Tetrajodphenolphthalein. Bei dem ersten Fall fehlen anamnестische Angaben; die zweite Kranke hatte in den letzten 3 Jahren an eigentümlichen Anfällen gelitten, die als Hochdruckanfälle zu deuten sind. Beide Geschwülste hatten mikroskopisch eine für das Phäochromocytom bezeichnende Zusammensetzung. Die Tumorzellen waren chromierbar; die im zweiten Falle durchgeführte Einschlußfärberei nach *Feyrter* ergab gleiche Metachromasie wie normales Nebennierenmark. Mit Hilfe der Protargolmethode von *Bodian* ließen sich die Zellen beider Geschwülste imprägnieren, wie es bei dem normalen chromaffinen Gewebe der Fall ist.

In beiden Geschwülsten konnte Adrenalin nachgewiesen werden. Das Formalin, der Alkohol und die *Bouinsche* Flüssigkeit, in denen das Tumorgewebe fixiert worden war, gaben eine starke Adrenalinreaktion nach *Vulpian*, im ersten Fall sogar noch nach 6jähriger Aufbewahrung der Geschwulstteile. Ein mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellter Extrakt aus rohem Geschwulstgewebe des zweiten Falles rief starke Anämisierung der Kaninchenbindehaut hervor; die mit intravenöser und subcutaner Einspritzung kleiner Extraktmengen behandelten Kaninchen verendeten unter Zeichen einer Adrenalinvergiftung, für welche auch der Sektionsbefund bezeichnend war. Durch colorimetrische Bestimmung nach *Folin-Denis* wurde in 1 g Geschwulstgewebe des zweiten Falles ein Adrenalingehalt von 5 mg ermittelt, was für die ganze, 70 g schwere Geschwulst etwa 350 mg, also mehr als 300fache Letaldosis, ausmacht.

#### Schrifttum.

*Autenrieth, W. u. H. Quantmayer*: Münch. med. Wschr. **1921** II, 1007. — *Beer, King u. Prinzmetal*: Ann. Surg. **106**, 85 (1937). — *Belt u. Powell*: Zit.

nach Hoffmayer. Surg. etc. 59, 9 (1934). — Blaschko, H., D. Richter u. H. Schlossmann: J. of Physiol. 90, 1 (1937). — Bodian, D.: Anat. Rec. 65, 89 (1936); 69, 153 (1937). — Brenner, F., H. Konzett u. F. Nagl: Münch. med. Wschr. 1938 I, 914. — Brunschwig, Al and El. Humpreys: J. amer. med. Assoc. 115, 335 (1940). — Büchner, F.: Klin. Wschr. 1934 I, 617. — Burgess, Watermann and Cuts: Arch. int. Med. 58, 433 (1936). — Cannon, W. B.: J. amer. med. Assoc. 111, 556 (1938). — Cannon, W. B. and K. Lissák: Amer. J. Physiol. 125, 765 (1939). Ref. Zbl. Path. 73, 91 (1939). — Cramer, W.: J. of Physiol. 50 Proc. VIII—X (1918). — Demole, M. et Erw. Rutishauser: Presse méd. 47, 747 (1939). — Dewitzky: Beitr. path. Anat. 52 (1912). — Edward, D. G.: J. of Path. 45, 391 (1937). — Feldberg u. Mintz: Arch. f. exper. Path. 163, 66 (1931). — Feyrter, Fr.: Virchows Arch. 296, 646 (1936). — Fingerland, A.: Bull. Assoc. franc. Etude Cancer 25, No 2 (1936). — Rozprawy II. tř. České Akad. 50, Nr 6 (1940). — Folin, O., W. B. Cannon and W. Denis: J. of biol. Chem. 13, 477 (1912). — Gormsen, H.: Ugeskr. Laeg. (dän.) 101, 242 (1939). Ref. J. amer. med. Assoc. 112, 2644 (1939). — Henle: Z. ration. Med. 24, 142 (1865). — Hoffmayer, J.: Virchows Arch. 302, 627 (1938). — Ichteimann: Zit. nach Šváb. — Kalk, H.: Klin. Wschr. 1934 I, 613 — Verh. inn. Med. 26, 351 (1934). — Keeney, E. L.: J. amer. med. Assoc. 112, 2131 (1939). — Kelly, H. M.: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. 11, 65 (1936). — Krchňák, V.: Čas. lék. česk. 77, 690 (1938). — Kremer: Arch. int. Med. 57, 999 (1936). — Kutschera-Aichbergen, H.: Frankf. Z. Path. 28, 262 (1922). — Labbé, M., Tinel et Doumer: Bull. Soc. méd Hôp. Paris 1922, 982. — Labbé, M., P. M. Violle et E. Azérad: Presse méd. 38, 553 (1930). — Laiguel-Lavastine: C. r. Soc. Biol. Paris 58, 661 (1905). — Lucksch: Zit. nach H. Siegmund. Lutz, W. u. H. Seyfried: Münch. med. Wschr. 1938 I, 1019. — Manasse, P.: Virchows Arch. 145, 127 (1896). — Mayo, Ch.: J. amer. med. Assoc. Sept. 1927. — Mulon, P.: C. r. Soc. Biol. Paris 57, 757 (1906). — Oberling, Ch. et Jung: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1927, 366. — Ogata, T. u. A.: Beitr. path. Anat. 71, 376 (1923). — Paul, Fr.: Virchows Arch. 282, 256 (1931). — Pinkoffs and Shipley: Zit. nach Brunschwig und Humpreys. — Rogoff, J. M. and E. Marcus: J. amer. med. Assoc. 110, 2127 (1938). — Rosenkrantz, S.: Arch. f. exper. Path. 189, 568 (1938). Ref. Zbl. Path. 72, 338 (1939). — Schulz, F.: Beitr. path. Anat. 101, 32 (1938). — Sevkí, K.: Virchows Arch. 294 (1934). — Short, J. J., H. J. Johnson and H. A. Ley jr.: J. Labor. a. Clin. Med. 24, 856 (1939). Ref. J. amer. med. Assoc. 112, 2096 (1939). — Siegmund, H.: Die morphologischen Methoden zur Untersuchung der Nebenniere usw. In Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. VIII, Teil I, Heft 10. — Škorpil, F.: Čas. lék. česk. 77, 1273 (1938). — Šváb, V.: Čas. lék. česk. 76 1668 (1937). — Tillmann, O.: Beitr. path. Anat. 95, 60 (1935). — Vaquez, H. E. Donzelot et E. Geraudel: Presse méd. 35, 169 (1929). — Wegelin: Verh. path. Ges. 1912, 255. — Wiesel, J.: Anat. H. 18, 481 (1902).