

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL).

Über argyophile Zellen.

Von
H. HAMPERL *.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

Seit geraumer Zeit werden die Imprägnationsmethoden, welche die Neurohistologen in ihrem Bereich entwickelt haben, erfolgreich auf Organe außerhalb des Nervensystems angewandt und zur Darstellung verschiedenster Gewebsstrukturen herangezogen; ja man könnte fast sagen, daß es kaum eine Gewebsstruktur gibt, für die sich nicht eine entsprechende Imprägnationsmethode hätte finden oder abändern lassen. In der allgemeinen Histologie erfreuen sich hauptsächlich diejenigen unter den Imprägnationsmethoden einer berechtigten Wertschätzung, deren Durchführung einfach ist und die ganz bestimmte Gewebsbestandteile regelmäßig und gleichmäßig darstellen, wie z. B. Körnchen im Protoplasma mancher Epithelzellen.

Die hierfür in Frage kommenden Silberimprägnationsmethoden kann man in zwei große Gruppen einteilen: solche, die ohne ein Reduktionsmittel arbeiten, bei denen also die Zellkörnchen selbst das Silber aus der dargebotenen ammoniakalischen Lösung reduzieren, und solche, bei denen die Körnchen erst bei Zusatz eines Reduktionsmittels als schwarze mit Silber imprägnierte Gebilde in Erscheinung treten. Im ersten Falle sprechen wir nach einem mit der Zeit festgelegten Brauch von Argentaffinität, im zweiten von Argyrophilie, obwohl ja beide Ausdrücke wörtlich genommen eigentlich dasselbe bedeuten.

In der Literatur wurden und werden vielfach andere Bezeichnungen gebraucht, was auf den Leser verwirrend wirken muß: MASSON bezeichnet die argentaffinen Zellen unserer Terminologie ganz folgerichtig als „cellules argento-réductrices“, unsere argyrophilen Zellen dagegen als argentaffin; ERSPAMER (2, 3) nennt unsere argyrophilen Zellen im Magen-Darm-Trakt argentophil oder auch präenterochromaffin; DAWSON (3) unterscheidet argentophile und argentaffine Zellen, während die übrige amerikanische Literatur nur argentaffine Zellen kennt.

Die strenge Trennung zwischen Argentaffinität und Argyrophilie erscheint uns aber schon deswegen angebracht, weil die Argentaffinität eine auch histochemisch auswertbare Reaktion darstellt, während der „Argyrophilie im Gegensatz zur Argentaffinität keine histochemische

* Seinem verehrten Lehrer und Freund ROBERT RÖSSLE zum 75. Geburtstag als Zeichen steter Dankbarkeit und Treue.

Bedeutung zukommt“, da „sich zahlreiche Substanzen verschiedenster Natur bei den Silberimprägnationsmethoden durch nachträgliche Einwirkung eines Reduktionsmittels schwärzen“ (ROMEIS).

In letzter Zeit ist es freilich etwas fraglich geworden, ob diese strenge Trennung der Methoden (mit und ohne Reduktionsmittel) bzw. der von ihnen erfaßten Zellen zu Recht besteht. GOMORI (1) hat nämlich gezeigt, daß unter gewissen Umständen mit seiner ohne Reduktionsmittel arbeitenden Methode zur Darstellung der argentaffinen Zellen auch die argyrophilen Zellen erfaßt werden können; DAWSON (1, 2) weist darauf hin, daß sich mit der BODIANSchen Methode (s. unten), wenn man die Reduktion wegläßt, doch eine deutlich bräunliche „Färbung“ der argyrophilen Zellen erzielen läßt.

Das derzeit gebräuchlichste Verfahren zur Prüfung auf *Argentaffinität* ist das von mir (1, 2, 4) geringfügig vereinfachte Verfahren MASSONS, bei dem die Körnchen der argentaffinen Zellen das Silber aus der FONTANASchen Silberlösung reduzieren. In jüngster Zeit hat GOMORI (1) ein neues Verfahren angegeben, mit dem man die gleichen Ergebnisse erzielt, wie mir eigene Versuche gezeigt haben. Beide Verfahren sind leicht und verlässlich an Paraffinschnitten durchführbar — allerdings muß das Material frisch in einer Flüssigkeit fixiert sein, die wäßriges Formalin enthält. Der Kreis der erfaßten Zellen ist ein sehr kleiner insoferne, als Zellen mit argentaffinen Körnchen bzw. argentaffine Zellen hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt vorkommen, wenn wir von wenigen Ausnahmen absehen (Harnblasenekstropie — HOFMANN, Prostata — PRETL, Tumor der Nasenschleimhaut — JÄRVI, Gallenwege — ERSAMER (1), von J. GILLMANN nicht bestätigt).

Hinsichtlich der Verfahren zur Darstellung argyrophiler Körnchen bzw. *argyrophiler Zellen*, also Verfahren, die mit einem Reduktionsmittel arbeiten, herrscht derzeit noch keine so allgemeine Übereinstimmung. MASSON, HASEGAWA u. a. haben Methoden angegeben, bei denen die Imprägnation und Reduktion im Stück ausgeführt wird; sie haben alle bekannten Nachteile der Stückfärbung, wie besonders die Unmöglichkeit, entsprechende anders gefärbte Vergleichspräparate zu erhalten usw. Deshalb bin ich (4) seinerzeit selbst für das GROS-BIELSCHOWSKY-sche bzw. GROS-SCHULTZESche Verfahren eingetreten, das am Gefrierschnitt durchgeführt werden konnte. Es ist seither mehrfach abgewandelt und verbessert worden [VOGLER, FERNER (3), HULTQUIST, DAHLÉN und HELANDER], so daß es nunmehr auch auf Paraffinschnitte anwendbar ist. Trotz aller Bemühungen bleibt es aber meines Erachtens eine sehr empfindliche Methode, die nur in der Hand eines hervorragenden Technikers und kritischen Histologen brauchbare Ergebnisse liefert. Die Tatsache, daß immer neue Abänderungen angegeben wurden — bis zur Standardmethode FREYTERS (4) — beweist, daß sich alle Forscher dieses wunden Punktes bewußt waren und ihn zu überwinden versuchten. Der Kreis der von diesem Verfahren erfaßten Zellen mit argyrophilen Granula d. h.

argyrophilen Zellen ist ein verhältnismäßig großer — zum Teil sicherlich auch abhängig von der Durchführung und Art der angewendeten Methode.

Bei der Suche nach einem Verfahren zur Darstellung der argyrophilen Zellen, das ohne technische Schwierigkeiten am Paraffinschnitt angewendet werden kann und gleichbleibend verlässliche Resultate liefert, bin ich auf die schon von DAWSON und BARNETT empfohlene Methode von BODIAN gestoßen. Da es nicht darauf ankommt, Nervenfasern darzustellen, konnten einige Schritte des Verfahrens ohne Nachteile weggelassen werden, so daß die Methode, wie ich sie gebrauche, folgendermaßen abläuft: 1. Entparaffinierte Schnitte kommen für 24 Std bei 37° in 1%iges wäßriges Protargol, dem auf 100 cm³ 4—6 g metallisches Kupfer zugesetzt werden. 2. Kurz abspülen mit destilliertem Wasser. 3. 5—10 min in: Hydrochinon 1 g, Natriumsulfit 5 g, Destilliertes Wasser 10 cm³. 4. Abspülen in destilliertem Wasser. 5. 2—5 min in 2%ige Oxalsäure. 6. Abspülen in destilliertem Wasser. 7. Aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Balsam. Ergebnis: Die Gewebe erscheinen in verschiedenen Tönungen von gelb bis braun, abhängig von Art und Zeitpunkt der Fixierung. Von diesem Untergrund heben sich die schwarzbraunen bis rein schwarz imprägnierten argyrophilen Körnchen deutlich ab. Eine Nachfärbung ist also nicht nötig.

Der von dieser Methode erfaßte Kreis von argyrophilen Zellen [s. auch DAWSON (1)] ist ein sehr genau umschriebener und — wie wir sehen werden — etwas kleiner als derjenige, den ein geübter Untersucher mit der GROS-SCHULTZESCHEN Methode erfassen kann. Es ist das Ziel der folgenden Ausführungen, diesen Kreis beim Menschen unter Berücksichtigung von normalen und krankhaften Verhältnissen abzustecken und das Verhältnis der hierher gehörigen Zellen zu den mit anderen Methoden imprägnierbaren und färbbaren Elementen zu klären.

1. Darm.

Im Darmtrakt kommen argentaffine und argyophile Zellen vor. Ihr gegenseitiges Verhältnis ist etwas verwickelt.

Die *argentaffinen* Zellen lassen sich mit der MASSONSCHEN Imprägnationsmethode nur darstellen, wenn das Gewebe nicht später als 6 Std nach dem Tode in einer wäßrigen Formollösung (mit oder ohne Zusätzen) fixiert wurde. Ihre Körnchen zeichnen sich außerdem durch Chromaffinität, positive Diazoreaktion und gelbliche Eigenfluorescenz aus. GOMORI (1, 2) hat überzeugend dargetan, daß diese Eigenschaften darauf beruhen, daß ein Phenol, und zwar Resorcin, unter der Einwirkung von Formalin zu einem bakelitähnlichen Harz kondensiert. Dem entspricht auch die Tatsache, daß sich an nicht fixierten Material, das nach der Gefrier-Trockenmethode („Freezing — drying“) behandelt wurde,

und an mit Messertiefkühlung angefertigten Gefrierschnitten frischen Materials keine Argentaffinität nachweisen läßt.

An frisch in wäßrigen Formolgemischen fixiertem Material werden durch die BODIANSche Silberimprägnationsmethode *argyrophile* Zellen dargestellt, die in Form, Anordnung und Lagerung ihrer Körnchen ganz den argentaffinen Zellen gleichen. Sie sind zum Teil identisch mit den argentaffinen Zellen, welche sich also unter bestimmten Bedingungen auch argyrophil verhalten, zum Teil sind es Zellen, die keine argentaffine Reaktion geben, also bloß argyrophil sind. Zum Unterschied von der argentaffinen Reaktion bleibt aber die argyrophile Reaktion — wie Zählungen ergeben haben — auch erhalten in formolfixiertem Material, das später als 6 Std nach dem Tode der Leiche entnommen wurde, so daß diese Reaktion sogar in weitgehend autolytischen Leichendärmen noch positiv ist; sie ist auch zu erzielen an frisch im Alkohol fixiertem Material und hier sogar besonders deutlich, wenn man eine Formol-Alkoholmischung benutzt wie etwa das BODIANSche Gemisch (80% Alkohol 80,0, Formol 5,0, Eisessig 5,0), welches DAWSON empfiehlt. Nach dieser Fixierung ist weder am Darm noch an irgendeinem anderen Organ eine Imprägnation von Körnchen nach der MASSONSchen Methode zu erreichen. An den mit Messertiefkühlung angefertigten Gefrierschnitten frischen Materials ist keine Argyrophilie zu erzielen.

ERSPAMER (3) sieht das Verhältnis beider Zellarten in der Art eines *Entwicklungsanges*, indem er annimmt, daß die argentaffinen (seine „enterochromaffinen“) Zellen ein Vorstadium in Form der argyrophilen Zellen durchlaufen, die er deshalb als präenterochromaffine Zellen bezeichnet. In dem Maße, wie das für die argentaffine Reaktion verantwortliche „Enteramin“ zunimmt, nehme die für die argyrophile Reaktion verantwortliche Substanz in den Zellkörnchen ab.

Nach dieser Ansicht müßte man 3 mögliche Reaktionsweisen erwarten. 1. Eine bloß argyophile (präenterochromaffine) Zelle. 2. Eine Zelle, die noch argyrophil ist, aber doch schon so viel „Enteramin“ aufgenommen hat, daß sie gleichzeitig auch schon argentaffin bzw. enterochromaffin ist, und 3. eine Zelle, die alle für die Argyrophilie verantwortlichen Stoffe zugunsten des Enteramins verloren hat, also nur mehr argentaffin ist.

Da man nicht an ein und demselben Schnitt gleichzeitig oder hintereinander eine Zelle auf ihre argentaffine und argyophile Reaktion prüfen kann, haben wir versucht, diese Frage durch Anwendung des Vergleichsmikroskops zu lösen, das die gleichzeitige Betrachtung von 2 verschiedenen behandelten, aufeinander folgenden Schnitten erlaubt. Wir glauben nun tatsächlich am menschlichen Darm alle 3 von ERSPAMER geforderten Zelltypen gefunden zu haben: Zellen, die bloß argyrophil, Zellen, die argyrophil und argentaffin sind — und schließlich in einem

den Beobachtungsfehler übersteigenden Prozentsatz auch bloß argentaffine Zellen. Das gegenseitige Verhältnis der argyrophilen zu den argentaffinen Zellen des Darms und ihre durchschnittliche Häufigkeit geht am besten aus folgendem Schema (Abb. 1) HELLWEGS (2) hervor.

Als Vorläufer der präenterochromaffinen Zellen nennt ERSPAMER (3) noch eine helle, nicht argyophile Zelle und als Endstadium des Lebenszyklus eine „leere“ Zelle; beide sind aber „nur hypothetisch angenommen und bisher nicht scharf gekennzeichnet“, da sie nur „negative Merkmale“ aufweisen (VIALLI und ERSPAMER). Diese Zellen dürfen sich — wenigstens zum Teil — mit den von FEYRTER beschriebenen hellen Zellen der Darmschleimhaut decken. J. GILLMANN hat ebenfalls einen Entwicklungsgang an diesen Zellen beobachtet und eingehend beschrieben.

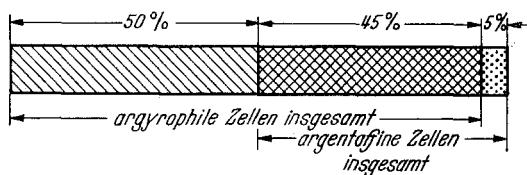


Abb. 1.

Auch MASSON steht der Annahme eines sekretorischen Cyclus bejahend gegenüber, indem er darauf aufmerksam macht, daß die argentaffine Reaktion nicht an allen Zellen in der gleichen Stärke auftritt. Übrigens hat MASSON (2) selbst einen ähnlichen Entwicklungsgang bei der Melanogenese aufgedeckt: die silberreduzierenden Melaninkörnchen besitzen eine Vorstufe („Prämelanin“), in der sie sich zwar mit Silber bei Anwendung eines Reduktionsmittels imprägnieren, aber nicht selbst Silber zu reduzieren vermögen, wie die reifen Melaninkörnchen. Nach MASSONS Nomenklatur (s. S. 482) werden argentaffine Körnchen zu silberreduzierenden — wir würden sagen, aus argyrophilen Körnchen werden argentaffine.

Gegen die Annahme eines Entwicklungsganges der argyrophilen Zellen kann man vor allem einwenden, daß es gewisse Lokalisationen und Tiere (Fische-UGGERI) gibt, die ganz überwiegend oder ausschließlich argentaffine oder argyophile Zellen aufweisen.

Interessant in dieser Beziehung ist das Verhalten der Carcinoide. Zweifellos ist die weitaus überwiegende Mehrzahl der Carcinoide des Magen-Darm-Traktes argentaffin und argyrophil zugleich. STOUT hat aber zwei Carcinoide des Rectums beschrieben (seine Fälle 1 und 2), die trotz entsprechender Fixierung fuchsinophile Körnchen im Protoplasma enthielten, welche nicht argentaffin waren. Er leitet diese Tumoren folgerichtig von den präenterochromaffinen Zellen ERSPAMERS ab; auf der anderen Seite hat SKORPIL Carcinoide beobachtet, die sich mit dem Verfahren nach BODIAN nicht imprägnieren ließen, also nicht

argyrophil verhielten. Da beide Verfasser aber jeweils nur *eine* Imprägnationsmethode benutzt haben und nicht auf Argentaffinität und Argyrophilie geprüft haben, fehlt ihren Ergebnissen die letzte beweisende Kraft dafür, daß es wirklich auch rein argyrophile und rein argentaffine Carcinoide gibt.

Über das Verhalten der argyrophilen Zellen bei verschiedenen *Darm-erkrankungen* ist so gut wie nichts bekannt. Ich habe sie in regenerierender Darmschleimhaut an Geschwüren und Polypen ausgesprochen spärlich gefunden — ebenso wie die argentaffinen Zellen — oder ganz vermißt. Die Anwendung der BODIANSCHEN Methode, die ja auch an Leichenmaterial gut durchführbar ist, erscheint geeignet, diese Lücke zu schließen.

Hinsichtlich der *funktionellen Bedeutung* der argentaffinen und argyrophilen Zellen läßt sich heute nichts Sichereres aussagen. Versuche, aus Carcinoiden einen wirksamen Stoff zu extrahieren, haben zu widersprechenden Ergebnissen geführt (blutdrucksteigernde Substanzen — FEYRTER und UNNA; blutdrucksenkende Substanzen — SELBERG). Schwankungen in Form und Zahl je nach äußeren [Pilocarpin — CORDIER, HAMPERL (1)] und hormonalen Einflüssen (CLARA und seine Schule) wurden an argentaffinen Zellen beobachtet. Im allgemeinen neigt man dazu, ihnen auf Grund ihrer morphologischen Beschaffenheit, insbesondere der Lage der Körnchen an der Zellbasis eine Sekretion in den nervösen Plexus oder in die Gefäße, also eine endokrine Funktion zuzusprechen, die freilich noch einer Bestätigung durch funktionell-biologische Methoden bedarf. Wichtig wäre auch eine Nachprüfung der Angabe JACOBSONS, der eine Verminderung der argentaffinen Zellen bei der perniziösen Anämie gesehen hat [auch ERÖS (2) weist in einer kurzen Mitteilung ohne genauere Angaben auf diesen Befund hin]. Es erscheint durchaus möglich, daß argentaffine und argyrophile Zellen im Darm verschiedene Bedeutung besitzen, so daß vielleicht die getrennte Berücksichtigung beider Zellarten die widersprechenden und unklaren Auffassungen über ihre Funktion klären könnte. Jedenfalls spricht die allgemeine und regelmäßige [HELLWEG (2)] Verbreitung der argyrophilen Zellen eher dafür, daß sie das funktionell bedeutungsvollere Element darstellen.

2. Magen.

In der Antrum- und Fundusschleimhaut des *normalen menschlichen Magens* (Abb. 2) kann man mit der BODIANSCHEN Methode argyrophile Zellen regelmäßig und in großer Zahl feststellen (SHARPLES), und zwar auch an frisch in Alkohol fixiertem Material. Wie im Darm gleichen sie auch im Magen hinsichtlich ihrer Form und Lagerung den hier freilich ausgesprochen selten vorkommenden argentaffinen Zellen [HAMPERL (2)]. Auch das oben beim Vergleich beider Zellarten hinsichtlich

ihres Fixierungsverhaltens Gesagte trifft für den Magen zu. Im gefärbten Präparat sind sie so unauffällig, daß die Vernachlässigung dieses regelmäßigen Bestandteils der Magenschleimhaut durch die normale Histologie erklärlich ist. Am besten erkennt man sie noch im Hämatoxylin-Eosin-Präparat, in dem die Körnchen der argyrophilen Zellen sich blaß blauviolett anfärben, so daß der Zelleib gegenüber den benachbarten

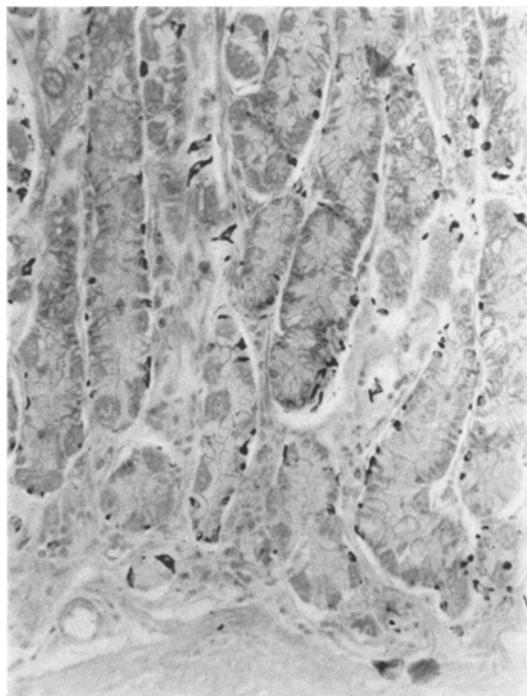


Abb. 2. Basale Hälfte einer menschlichen Fundusschleimhaut (EP. 3234/50).
Argyophile Zellen durch Bodian-Imprägnation dargestellt.

Zellen heller erscheint. Von den Belegzellen sind sie leicht an ihrer Form, Färbbarkeit, Lagerung und Verteilung zu unterscheiden. Über das Vorkommen argyrophiler Zellen im Magen unserer Laboratoriumstiere hat DAWSON (2, 3) eingehend berichtet.

Bei *chronischer Gastritis* können die argyrophilen (und argentaffinen) Zellen vermehrt sein (MASSON und SIMARD), besonders auch in den heterotopen Darmschleimhautinseln [HAMPERL (2)], in denen die Körnchen manchmal den ganzen Zelleib bis zur Lichtung ausfüllen (Abb. 3). SAFAR fand sehr reichliche argyrophile Zellen in der Kardiaschleimhaut, konnte aber keine sicheren Beziehungen zwischen Grundkrankheit und ihrem Vorkommen im Magen feststellen, was ich bestätigen kann. Bloß

bei urämischer Gastritis scheinen mir die argyrophilen Zellen besonders groß und vermehrt (SAFAR) zu sein; bei Diabetes war ihre Zahl keineswegs vermehrt, sondern eher vermindert. Auch zwischen Ulcus- und Carcinommägen bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der argyrophilen Zellen (SAFAR, CAPELLI und STIGLIANI). CERANKE und FEYRTER beobachteten sehr reichliche argyrophile Zellen in der atrophischen Magenschleimhaut bei perniziöser Anämie, ein Befund, der im Hinblick auf das Fehlen der argentaffinen Zellen im Darm bei dieser Krankheit (JACOBSON) besonders bemerkenswert ist. Es ist freilich heute noch

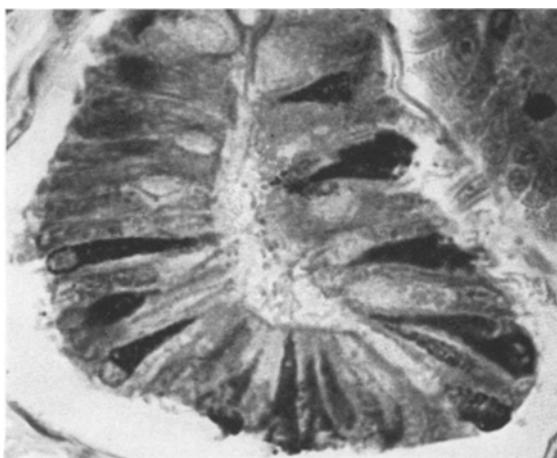


Abb. 3. Heterotope Darmkrypten in der Magenschleimhaut (EP. 2332/50). Die imprägnierten Körnchen der argyrophilen Zellen erfüllen den ganzen Zelleib bis zur Lichtung.

kaum möglich, diese Befunde mit den im Fluß befindlichen Anschauungen über die Ursache der perniziösen Anämie in Einklang zu bringen, besonders wenn man sie — wie dies neuerdings geschieht — als Ausdruck einer Resorptionsstörung des Vitamin B₁₂ auffaßt.

Ob es *Carcinoide* des Magens gibt, die aus bloß argyrophilen und nicht gleichzeitig auch argentaffinen Zellen aufgebaut sind, bleibt einstweilen ungeklärt, da für diese Feststellung wegen der Empfindlichkeit der argentaffinen Reaktion nur operativ gewonnenes Material in Frage kommt, an dem beide Reaktionen durchgeführt werden müßten, was bisher noch nicht geschah (Literatur s. WIRTS und BRECKENRIDGE).

Das gelegentliche Vorkommen von argentaffinen Zellen in *Carcinomen* des Magen-Darm-Traktes ist bekannt [MASSON und MARTIN, HAMPERL (2)]. Ich habe nun mit der BODIANSCHEMEN Methode nach dem Vorkommen von argyrophilen Zellen gefahndet und konnte sie ebenso wie früher neben argentaffinen Zellen in Adenocarcinomen feststellen. Überraschend war die Tatsache, daß verhältnismäßig oft argyrophile

Zellen in Magencarcinomen nachweisbar waren, und zwar in einer ganz bestimmten Geschwulsttype, dem Scirrus (Abb. 4 und 5). Dabei stellte sich heraus, daß durchaus nicht jedes solide Carcinom des Magens argyrophile Zellen enthält. Sie kommen vielmehr nur in solchen Scirren vor, bei denen die Bindegewebsbildung so reichlich ist, daß die Krebszellen vereinzelt im Stroma liegen; ein von PEARSE erwähnter Fall

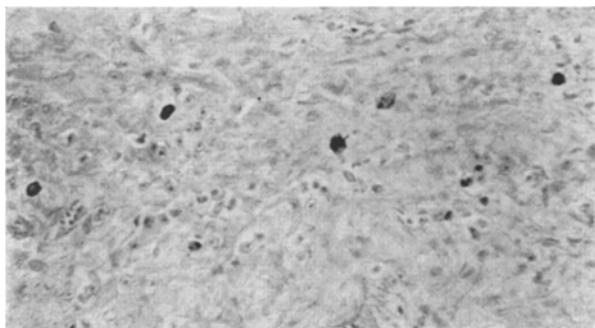


Abb. 4. Scirrus in der Submucosa des Magens mit einigen argyrophilen Zellen (EP. 2402/50).

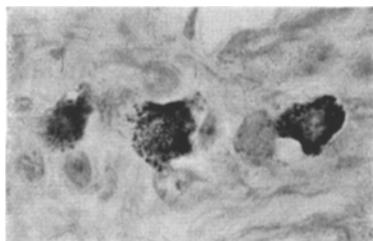


Abb. 5. Einzelne argyrophile Zellen aus dem Scirrus des Magens (s. Abb. 3) bei stärkerer Vergrößerung.

gehört wohl ebenfalls hierher. Auch in den Metastasen dieser Tumoren im Ovarium, den sog. Krukenberg-Tumoren, ist mir der Nachweis argyrophiler Zellen gelungen (Abb. 6). Ganz vereinzelt waren in solchen Geschwülsten freilich auch argentaffine Zellen nachweisbar; sie treten aber gegenüber den reichlicher vorhandenen argyrophilen Zellen vollkommen zurück und sind nur bei besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit zu finden gewesen. Dieser Befund im Magencirrus erscheint um so merkwürdiger, als man gerade das scirrhöse Carcinom des Magens bei der Betrachtung im H.-E.-Schnitt sozusagen als die am weitesten entdifferenzierte Geschwulsttype ansehen könnte. In Wirklichkeit hat dieser Tumor aber die Fähigkeit, sowohl Schleim wie auch Best-färbbare mucoide Substanzen [HAMPERL (3)], argentaffine und argyrophile Körnchen zu entwickeln, kann sich also nach verschie-

denen Richtungen differenzieren. Daß es sich um einen besonderen Geschwulsttypus handelt, geht übrigens schon daraus hervor, daß er gewissermaßen organspezifisch ist und in der geschilderten Form nur im Magen vorkommt, zum Unterschied von dem ihm gestaltlich oft

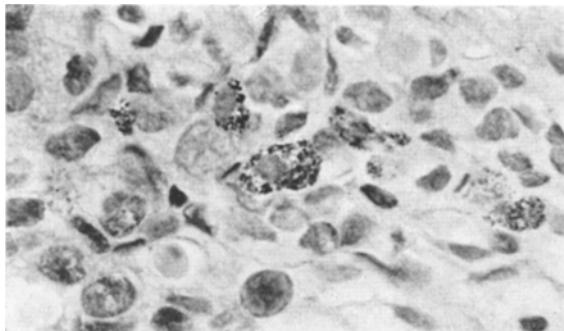


Abb. 6. Krukenberg-Tumor des Ovariums (EP. 3263/50) — Metastase eines scirrhösen Magencarcinoms mit einzelnen argyrophen Zellen.

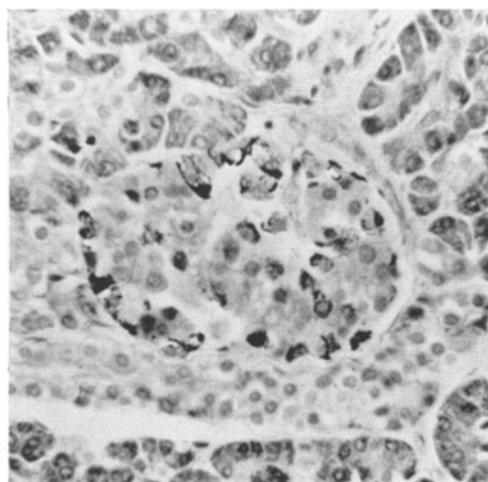


Abb. 7. LANGERHANSSche Insel mit imprägnierten A-Zellen (OP. 57/51). Die Imprägnation wurde an Leichenmaterial durchgeführt, das 30 Std nach dem Tode fixiert war!

nahestehenden in schmalen Strängen wuchernden soliden scirrhösen Carcinom, das wir ja auch in der Mamma antreffen.

3. Pankreas.

In den LANGERHANSSchen Inseln des Menschen lassen sich mit dem BODIANschen Verfahren dieselben Zellen imprägnieren wie mit der Methode von GROS-SCHULTZE (Abb. 7). Sie bleiben auch längere

Zeit nach dem Tode darstellbar, wenn auch ihre Körnchen verklumpen [FERNER (3)]. Nach Alkokolfixierung ist die argyophile Reaktion nicht mehr zu erzielen. Diese Zellen entsprechen vollkommen [FERNER (3), HALTQUIST und TEGNER] oder zum größten Teil (BURKL) den A-Zellen, welche als Bildner eines glykogenmobilisierenden, blutzuckersteigernden Stoffes [GÄDE und FERNER, SUTHERLAND und DE DUVE, PINCUS (1, 2)] des Glukagons (BÜRGGER) angesehen werden. Bei Tieren gelingt die Silberimprägnation von Inselzellen viel schlechter oder überhaupt nicht (Hund,

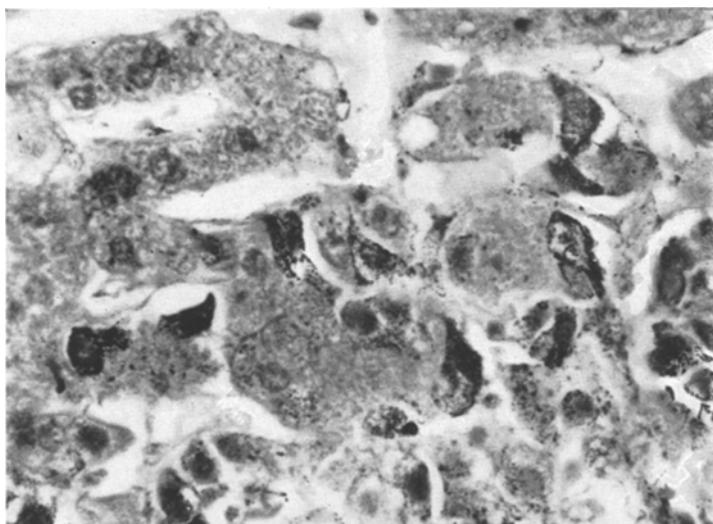


Abb. 8. Lebermetastase eines Inselzellcarcinoms des Pankreas (65jährige Frau EP. 94/51). Die in den Leberzellbalken wuchernden Krebszellen entsprechen hinsichtlich der Silberimprägnation den A-Zellen der Inseln.

Ratte) trotz geeigneter Fixierung. Dagegen lassen sich sowohl bei Menschen wie beim Tier im exokrinen Parenchym einzelne Zellen mit Silber imprägnieren, und zwar zum Unterschied von den Zellen in den LANGERHANSSchen Inseln auch nach Alkoholfixierung. Diese Zellen verhalten sich etwa so, wie die argyrophilen Zellen in der Magen-Darm-Schleimhaut.

Eine *Vermehrung* der silberimprägnierbaren Zellen in den Inseln ist bekannt bei Diabetes und chronischem Hyperinsulinismus [siehe FERNER (4), TERBRÜGGEN, MOHNKE und HAGEMANN]. Auch bei der cystischen Pankreasfibrose kann man besonders zahlreiche A-Zellen nicht bloß in den Inseln, sondern auch im exkretorischen Parenchym verstreuert finden (PRINZ, GUINAND-DONIOL); GUINAND-DONIOL vermerkt dabei eine vorübergehende Glykosurie und eine sehr hohe hyperglykämische Kurve.

In den Insulin produzierenden und dementsprechend vorwiegend aus B-Zellen aufgebauten *Inseladenomen* sind die A-Zellen sehr spärlich (BARGMANN, HULTQUIST).

In einem solide wuchernden *Carcinom* des Pankreaskopfes und seinen Lebermetastasen (Abb. 8) fand ich sehr reichliche, nach BODIAN imprägnierbare Zellen, die also in dieser Hinsicht den A-Zellen der Inseln an die Seite zu stellen wären. Dem entsprach auch die Tatsache, daß der Kranke keine Hypoglykämie zeigte, wie sie für das aus B-Zellen bestehende Inselcarcinom kennzeichnend ist, sondern das Gegenteil: erhöhte Blutzuckerwerte wiesen auf eine diabetische Stoffwechselleage hin, so daß ich diesen Tumor als ein A-Inselzellcarcinom auffassen möchte.

In gleicher Weise wie die A-Zellen der LANGERHANSSEN Inseln lassen sich mit der BODIANSCHEN Methode Zellen des von FEYRTER (1, 2) entdeckten *insulären Gangorgans* imprägnieren, in dem GÄDE und FERNER ebenfalls einen mengenmäßig freilich nicht ins Gewicht fallenden Gehalt an Glucagon nachgewiesen haben. Diese Zellen sind also auch funktionell identisch mit den A-Zellen der Inseln. Bei Diabetes sind die silberimprägnierbaren Zellen des Gangorgans besonders zahlreich, Absprößungsvorgänge treten reichlich auf.

Bleibt nur noch die Frage zu klären, inwieweit die imprägnierten A-Zellen der Inseln identisch sind mit den argyophilen Zellen der Magen- und Darmschleimhaut. Wie schon FEYRTER (1) mit Recht hervorgehoben hat, gibt es einen Punkt, in dem die beiden Zellarten gestaltlich nicht voneinander unterscheidbar sind, die Papilla Santorini, da ja hier außer argentaffinen Zellen noch argyophile Zellen vorkommen, die ebensogut zu den intestinalen Argyrophilen wie zu den Zellen des insulären Gangorgans gerechnet werden könnten. ERSPAMER (3) setzt jedenfalls die *A-Zellen der Inseln* vollkommen *gleich mit den argyophilen Zellen des Magen-Darm-Traktes* und bezeichnet sie beide als präenterochromaffin. Zu einem ähnlichen Schluß kommt auch FERNER (3), wenn er die von SUTHERLAND und DE DUVE im Fundusteil des Hundemagens experimentell festgestellte Anwesenheit von Glucagon in die argyophilen Zellen der Schleimhaut lokalisiert, sie also den A-Zellen der Inseln funktionell gleichsetzt. Schließlich hat ERÖS (3) an Hundeexperimenten gezeigt, daß sich bei Eingriffen, die zu einer chronischen Senkung des Blutzuckers führen, eine Vermehrung, bei chronischer Steigerung des Blutzuckers eine Verminderung der argyophilen Zellen in der Magenschleimhaut nachweisen läßt; das Verhalten im akuten Versuch war umgekehrt. Alle diese Befunde deuten auf eine Beziehung der argyophilen Zellen der Magenschleimhaut zum Zuckerstoffwechsel hin. *Gegen eine vollkommene Gleichsetzung* mit den A-Zellen des Pankreas sprechen aber doch einige Umstände: das biologisch nachweisbare

Glucagon (SUTHERLAND und DE DUVE) fand sich nur im Fundusdrüsengebiet des Hundemagens und fehlte so gut wie völlig im Antrum — argyrophile Zellen kommen aber in beiden Gebieten vor; die argyrophile Reaktion an den Zellen im Magen ist auch nach Alkoholfixierung zu erzielen, an den A-Zellen der Inseln nicht; in menschlichen Diabetesfällen, bei denen eine sehr deutliche Vermehrung der A-Zellen im Pankreas nachweisbar ist, findet man keine parallel laufende Vermehrung der argyrophilen Zellen im Magen, sondern eher eine Verminderung; die gewiß sehr interessanten Versuche von ERÖS lassen sich kaum zufriedenstellend mit den übrigen bekannten Tatsachen in Einklang bringen und wären also mit veränderter Methodik zu wiederholen, wie wir das bereits in Angriff genommen haben. Eine völlige Gleichsetzung der silberimprägnierbaren (A-)Zellen der LANGERHANS-schen Inseln mit den argyrophilen Zellen der Magenschleimhaut erscheint daher verfrüht.

4. Nebenniere.

Auf die gute Darstellbarkeit der Körnchen in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes und der von ihm abzuleitenden Tumoren, der Phäochromocytome, durch das BODIANSche Verfahren hat schon FINGERLAND hingewiesen. Ich kann seine Angaben durchaus bestätigen. Die positive Reaktion ist hier auch nach Alkoholfixierung zu erzielen.

In gleicher Weise wie die Zellen des Nebennierenmarkes verhalten sich die Zellen des ZUCKERKANDLSchen Organs und der Carotisdrüse.

5. Hypophyse.

HELLWEG (1) hat das Verhalten der mit der BODIANSchen Methode imprägnierbaren Zellen an 162 menschlichen Hypophysen aus allen Lebensaltern genauer untersucht und kommt zu folgendem Schluß:

Je nach Zahl und Verteilung der imprägnierbaren Körnchen sowie Stärke der Imprägnation kann man drei Zelltypen unterscheiden:

1. Kleine Zellen mit schwarz imprägnierten, peripher im Zelleib gelegenen Körnchen, die undifferenzierten Elementen entsprechen; sie kommen am häufigsten in der frühen Kindheit vor.

2. Zellen mit schwarz imprägnierten, diffus im Zelleib verteilten Körnchen, denen im Azanpräparat hellblau granulierte, den δ -Zellen von ROMEIS sehr ähnliche Elemente entsprechen. Ihren Häufigkeitsgipfel erreichen sie im geschlechtsreifen Alter.

3. Große schwarzbraun imprägnierte Zellen, denen in Vergleichspräparaten die ϵ -Zellen nach ROMEIS entsprechen. Sie kommen besonders reichlich bei Frauen nach dem Klimakterium vor.

Da Übergangsformen nur zwischen den Zellen des 1. und 2. sowie des 2. und 3., nicht aber zwischen 1. und 3. Typus zu finden sind, erwägt

HELLWEG eine Art Entwicklungsgang der silberimprägnierbaren Zellen in der Hypophyse, der offenbar von der Keimdrüsensfunktion abhängig ist. Hinsichtlich aller weiteren Einzelheiten sei auf die Originalarbeit verwiesen.

Hier sei nur erwähnt, daß auch in der Hypophyse die Silberimprägnation nur nach Formolfixierung gelingt, nicht aber nach Fixierung in Alkohol oder Schwermetallsalzen (ZENKERScher Flüssigkeit). Um die Adenome der Hypophyse systematisch auf ihre Imprägnierbarkeit zu prüfen, mangelte uns entsprechendes Material. Einige der zufällig im Material HELLWEGS vorhandenen undifferenzierten Adenome zeigten spärliche versilberbare Körnchen.

6. Lunge.

Im Bereich des normalen Bronchialbaumes ist es mir nicht gegückt, im Epithel Zellen nach der BODIANSchen Methode zu imprägnieren (FROELICH hat allerdings mit der Methode von GROS-SCHULTZE einzelne Zellen darstellen können).

Um so bemerkenswerter ist es, daß sich mit Bodian imprägnierbare Körnchen in pathologischen *Epithelwucherungen der Lunge* darstellen lassen.

BERT und FISCHER waren wohl die ersten, die in der Lunge bei Bronchiektasen einen Epithelverband fanden, den sie als versprengten Keim deuteten. Grundsätzlich ähnliche Befunde wurden in der Folgezeit noch öfters erhoben und verschieden gedeutet. WOMACK und GRAHAM (3 Fälle) denken ähnlich wie BERT und FISCHER an eine Entwicklungsstörung, während andere Verfasser (PETERSEN, HUNTER und SNEEDER Fall 1, 4, 5, sowie STEWART und ALLISON 1 Fall, SPAIN und PARSONNET 1 Fall), welche ganze Nester solcher solider Epithelballen und -stränge beschrieben, die sie für beginnende kleinste Bronchialcarcinome hielten. Ich selbst habe einen einschlägigen Fall beobachten können.

Bei der Obduktion eines 63jährigen Mannes fand sich ein auf etwa Kinderfaustgröße geschrumpfter linker Lungenunterlappen, in dem sich histologisch neben ausgebreiteten Narbenfeldern noch kleine Gebiete mit gerade noch erkennbarer Alveolarstruktur und Bronchialverzweigungen fanden. In einem an weiten Gefäßen reichen Bindegewebe lagen nun zahlreiche unscharf begrenzte Gruppen von soliden Epithelhaufen verschiedener Größe (Abb. 9a). Die kleinsten bestanden auf dem Schnitt aus wenigen rundlichen oder aneinander abgeplatteten Zellen, die größten stellten Epithelinseln dar, die etwa den Umfang von zwei oder drei lufthaltigen Alveolen besaßen. Die einzelnen Elemente dieser Epithelnester zeigen gewöhnlich eine längliche, spindelige Gestalt, gleichen also tatsächlich den Strängen eines undifferenzierten Plattenepithelcarcinoms. Eine Basalschicht ist nur ange deutet ausgebildet. Bei Silberimprägnation nach BODIAN lassen sich in diesen Epithelzellen schwarz imprägnierte Körnchen nachweisen (Abb. 9b und c).

Überblickt man alle bisher bekannten Fälle, so fällt sofort auf, daß sich diese Epithelwucherungen immer in Lungen mit chronisch

vernarbender Entzündung fanden, wie sie ja in der Lunge des Bronchietatikers die Regel ist. Männer und Frauen erscheinen in dem kleinen bisher bekannten Material in gleicher Weise betroffen (5 Männer,

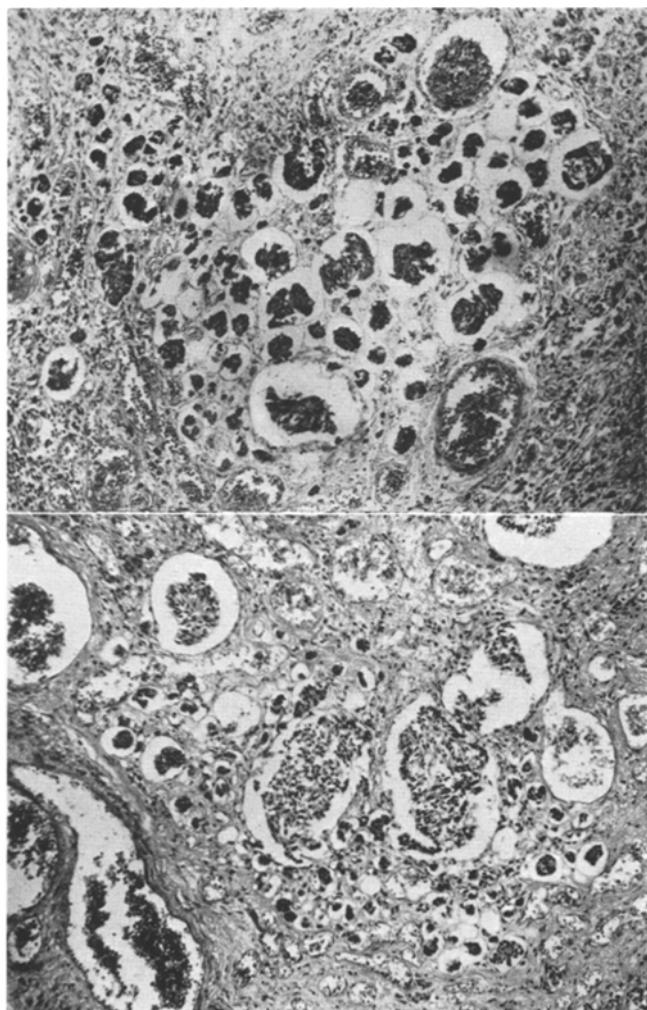


Abb. 9 b.

Abb. 9 a.

5 Frauen). Die Herde liegen zwar in der Nähe von größeren Bronchien in einem an weiten Gefäßen reichen Bindegewebe, stehen aber nicht unmittelbar mit dem Bronchialbaum in Zusammenhang, wenn wir von dem Falle SPAINS und PARSONNETS absehen. Metastasen wurden nie beobachtet, noch viel weniger klinische Symptome, die auf diese nur mikroskopisch auffindbaren Herdchen zu beziehen gewesen wären.

Gegen die Deutung als kleinste eben beginnende Carcinome sprechen mehrere Tatsachen. Einmal wissen wir, daß ein Zusammentreffen von Bronchuscarcinom mit vorher bestehenden Bronchiektasen nicht häufiger ist, als es dem Zufall entspricht. Würden die nur mikroskopisch erkennbaren Herdchen aber wirklich kleinste Carcinome sein, so müßten sie doch oft genug Gelegenheit haben, sich weiter zu entwickeln: das Bronchuscarcinom wäre dann bei Bronchiektatikern ein über das zu-

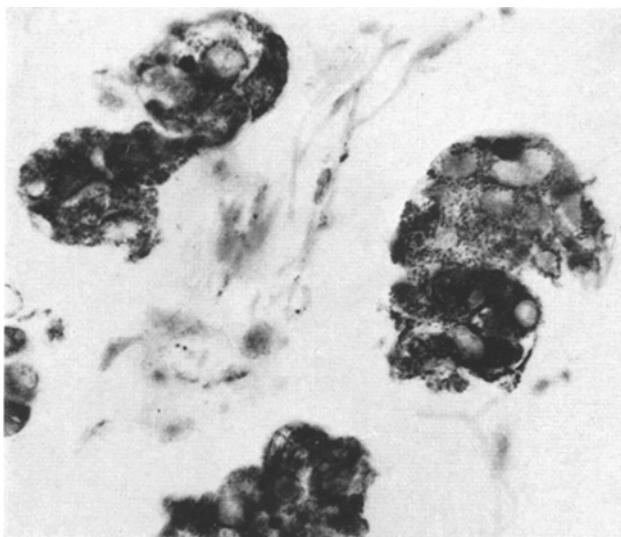


Abb. 9 c.

Abb. 9a—9c. Geschrumpfter Lungenlappen mit größeren und kleineren soliden Epithelnestern (OP. 580/50). a Hämatoxylin-Eosin-Färbung. b Bei Silberimprägnation erscheinen die Epithelnestester geschwärzt. c Einige Epithelballen zeigen bei stärkerer Vergrößerung die feinen argyrophilen Körnchen.

fällige Zusammentreffen hinaus häufiger Befund. Weiter sind Männer und Frauen in etwa gleicher Zahl betroffen, während bei den Bronchuscarcinomen ein deutliches Überwiegen der Männer feststellbar ist. Aus allen diesen Gründen möchte ich mich denjenigen Verfassern anschließen, die diese Epithelhaufen nicht als beginnende Carcinome, sondern als nicht bösartige Epithelwucherungen angesehen haben (BERT und FISCHER, WOMACK und GRAHAM). Sie wären am ehesten in Parallele zu setzen mit Epithelsprossen an anderen Orten, wie etwa den Epithelnestern in den abführenden Harnwegen. Allerdings ist es bisher nur einmal gelückt, den Vorgang einer Abschnürung vom Bronchialepithel nachzuweisen (SPAIN und PARSONNET). Eine chronische Entzündung bzw. narbige Schrumpfung des Lungenparenchyms schafft offenbar die zu ihrer Entwicklung notwendigen Voraussetzungen.

Ich habe nicht Gelegenheit gehabt, eine größere Zahl von *Bronchuscarcinoiden* [HAMPERL (5)] mit der Imprägnation von BODIAN zu untersuchen. In 2 typischen Fällen waren aber feinste silberimprägnierte Körnchen in epithelialen Tumorzellen nachzuweisen (Abb. 10), freilich nicht in allen. (Übrigens hat HOLLEY in einem Fall von Bronchuscarcinoid auch mit der Fontanalösung imprägnierbare Körnchen, d. h. also argentaffine Zellen gefunden.) Bei den silberimprägnierten Zellen handelt es sich um größere, schon bei der H.-E.-Färbung durch ihr helles feinkörniges Protoplasma auffallende Elemente.

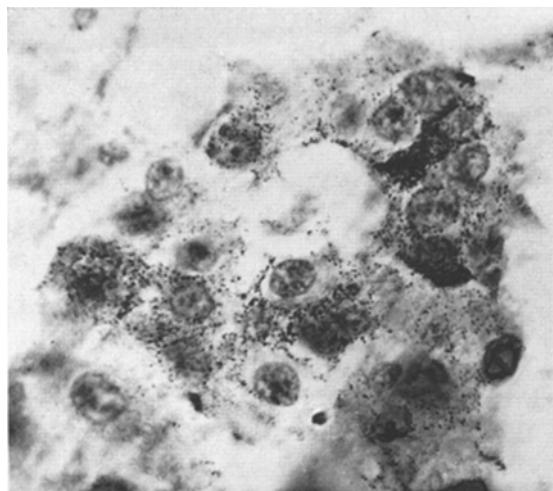


Abb. 10. Bronchuscarcinoid (25jährig, weiblich). Teils reichlichere, teils spärlichere argyrophile Körnchen in den Tumorzellen.

Der Nachweis von nach BODIAN imprägnierbaren Körnchen kann also unter Umständen eine wertvolle Stütze bei der Diagnose eines Bronchialcarcinoids darstellen, da ich in Bronchialcarcinomen derartige imprägnierbare Zellen bisher stets vermißt habe. Der negative Ausfall ist freilich nicht beweisend für Carcinom bzw. ein Gegenbeweis gegen das Vorliegen eines Carcinoids, da ja auch in den hinsichtlich der Imprägnation positiven Fällen nicht alle Zellen jene Körnchen enthalten. Es könnte also ein Schnitt zufällig gerade nur die nicht imprägnierten Elemente treffen oder überhaupt ein Carcinoid bloß aus nicht imprägnierbaren Zellen aufgebaut sein.

7. Schilddrüse.

In der *menschlichen* Schilddrüse konnte ich weder unter normalen noch unter krankhaften Verhältnissen Zellen mit der BODIANSchen Methode imprägnieren.

Dagegen werden in der *Hundeschilddrüse* Zellen imprägniert (Abb. 11), die auch durch andere Imprägnationsverfahren darstellbar sind. Es handelt sich um die von BABER und besonders HÜRTHLE beschriebenen Elemente, die später NONIDEZ und seine Mitarbeiter genauer untersucht und als parafollikuläre Zellen bezeichnet haben. Schon HÜRTHLE hat sie mit der Follikelneubildung durch eine Art Absprossungsvorgang in Zusammenhang gebracht („Vorrat an unentwickelten Zellen“ „Reserve-material“), eine Ansicht, die von den allermeisten nunmehr geteilt wird (Literatur s. ALLARA, THOMAS — s. dagegen ALTMANN).

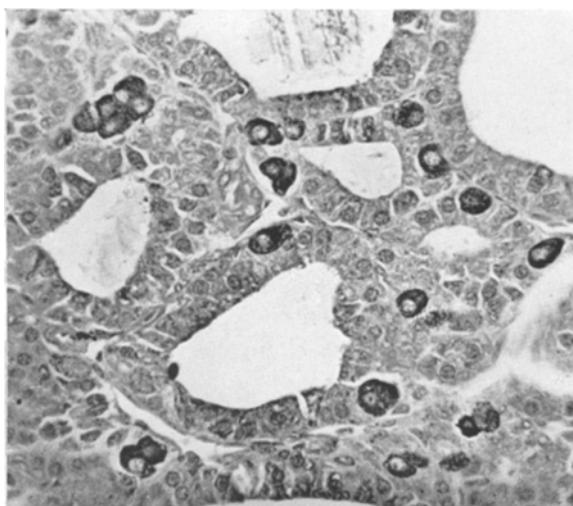


Abb. 11. Schilddrüse eines Hundes. Die parafollikulären Zellen deutlich imprägniert.

Die Silberimprägnierbarkeit dieser Zellen scheint eine Besonderheit der Hundeschilddrüse zu sein. Bei anderen Tieren und auch beim Menschen zeichnen sich die entsprechenden *para-* bzw. *interfollikulären Zellen* durch ihr helles Protoplasma aus, wie das ja bei wachsenden Elementen auch an anderen Organen bekannt ist.

Ausgehend von einer ganz unbestimmt gehaltenen Andeutung EWINGS werden im amerikanischen Schrifttum die in der Schilddrüse und ihren Tumoren auftretenden Onkocyten gleichgesetzt mit den von BABER, HÜRTHLE und NONIDEZ untersuchten Zellen und dementsprechend an Onkocyten reiche Schilddrüsenadenome fälschlich als Hürthle-Zelltumoren bezeichnet [s. HAMPERL (7)]. Diese Onkocyten lassen sich aber nicht mit Silber imprägnieren.

8. Prostata.

In der Prostata imprägnieren sich die von PRETL beschriebenen argentaffinen und argyrophilen Zellen auch nach der Methode von

BODIAN. Es ist mir aber trotz zahlreicher Versuche nicht gelungen, mit diesem Verfahren argyrophile Zellen in den Tumoren dieses Organs nachzuweisen.

Wie bei anderen Silberimprägnationsmethoden werden gelegentlich noch Gewebsbestandteile miterfaßt, die sich aber leicht von den bisher besprochenen argyrophilen Körnchen bzw. Zellen unterscheiden lassen, wie Melanin, Lipofuscin und Kalkablagerungen. Der Zelleib der Plasmazellen nimmt gelegentlich einen dunkelbraunen Farbton an, wird aber nie ganz schwarz, ebenso wie die Körnchen der eosinophilen Leukocyten. Auch im Zerfall begriffene Zellen am Rand einer Nekrose können gelegentlich imprägniert sein.

Ich habe im vorstehenden versucht, den Kreis der mit der BODIAN-schen Methode imprägnierbaren Strukturen bzw. Zellen zu umschreiben, die man also als *argyrophil (nach Bodian-Imprägnation)* bezeichnen könnte. Die enge und scharfe Abgrenzung der erfaßten Strukturen und Zellen, d. h. Elektivität des Verfahrens scheint mir neben seiner leichten Durchführbarkeit und Verläßlichkeit sein Hauptvorteil zu sein.

Dem positiven Ausfall der Imprägnation liegt in den einzelnen Zellen offenbar dieselbe Eigenschaft zugrunde, nämlich die Fähigkeit, als Protargol angebotenes Silber zu binden, das dann bei nachfolgender Reduktion sichtbar wird. Da sich diese Silberbindung und schließlich -reduktion an körnig präformierten Strukturen abspielt, sind wir berechtigt anzunehmen, daß in ihnen ein silberbindender Stoff vorhanden ist, den wir mit der Reaktion nachweisen. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß dieser Stoff in allen Bodian-positiven Zellen derselbe sein muß. Die Tatsache, daß er seine silberbindende Fähigkeit in einigen der beschriebenen Zellen nach Alkoholfixierung verliert (Hypophyse), in anderen nicht (Magen-Darm-Trakt), spricht eher für eine Verschiedenheit der stofflichen Grundlage der Reaktion, also für ihre mangelnde Spezifität in biochemischer Hinsicht. Bemerkenswert ist nur die allen Lokalisationen gemeinsame Eigenschaft, daß die Formolfixierung sie immer erhält bzw. erst in Erscheinung treten läßt.

Wenn alle die hier besprochenen Zellen auch die eine Eigenschaft gemeinsam haben, daß sie nach Formolfixierung eine positive Imprägnation nach BODIAN geben, so haben wir damit eine für den Morphologen und Diagnostiker unter Umständen recht bedeutsame Feststellung gemacht.

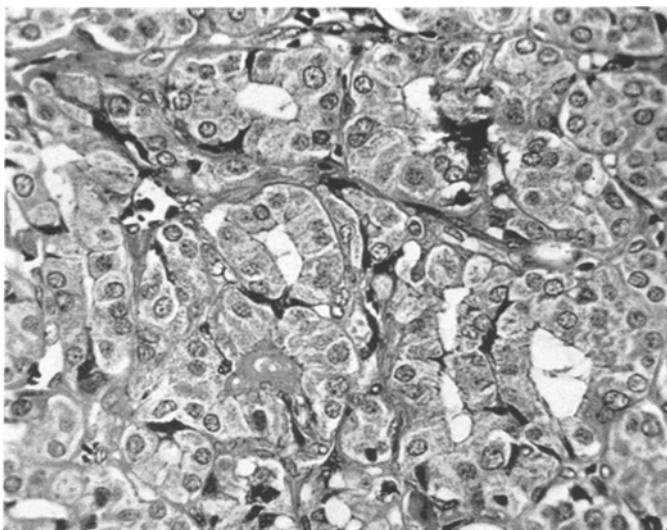
Wir dürfen aber über der Gemeinsamkeit keinesfalls die sonstigen Verschiedenheiten vergessen, die die hier auf Grund einer Eigenschaft unter einem Nenner zusammengefaßten Zellen aufweisen. Lage, Herkunft, Verteilung, Chromaffinität, Fixierungsverhalten sind weitere Eigenschaften, die uns hindern, alle argyrophilen Zellen schon morphologisch

in ein gegenseitiges engeres Verwandtschaftsverhältnis zu bringen. Vollends werden wir von einem solchen Gedanken abstehen, wenn wir die feststehenden Unterschiede in der funktionellen Bedeutung der einzelnen hierher gehörigen Zellarten ins Auge fassen. Es ist aber der morphologischen Betrachtungsweise in der Histologie nicht von vornherein gegeben, den funktionellen Wert von Merkmalen bzw. die Bedeutung einer festgestellten Übereinstimmung oder Verschiedenheit eines Merkmals zu erkennen. Vergessen wir diese uns auferlegte Beschränkung, so könnten wir leicht in die Lage eines Menschen kommen, der lebende Wesen nach der Farbe ihrer Haare miteinander in Beziehung setzt oder unterscheidet, gleichgültig, ob es sich um Menschen, Rinder oder Katzen handelt.

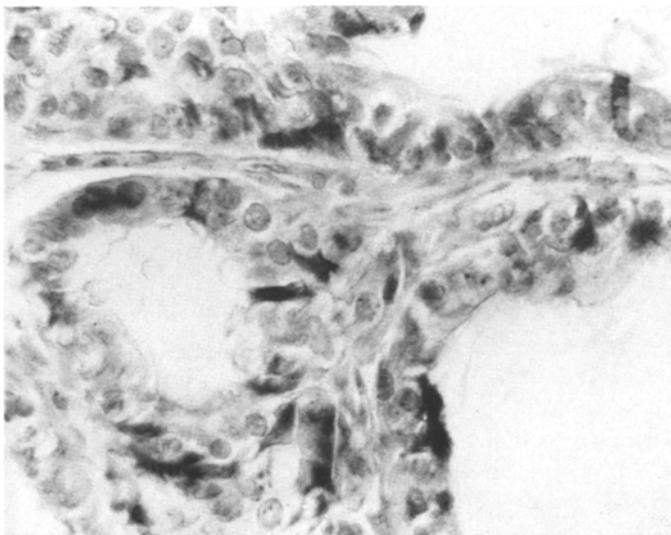
Die BODIANSche, hier durchgeprüfte Imprägnationstechnik ist natürlich nur *eine* Methode, um Argyrophilie nachzuweisen. Werfen wir nun noch einen Blick auf ein anderes, sehr gebräuchliches Verfahren, um dessen Einführung zur Feststellung der Argyrophilie ich (4) mich seinerzeit selbst bemüht habe, die *Methode von GROS-SCHULTZE*. Mit diesem Verfahren werden alle die bei der BODIANSchen Methode erfaßten Zellen ebenfalls imprägniert und darüber hinaus noch weitere Zellformen. Als Beispiel sei das Verhalten der Schilddrüse genauer besprochen.

In der normalen *Schilddrüse* konnte ich mit diesem Verfahren zwar ebensowenig wie ALTMANN eine Imprägnation irgendwelcher parafollikulärer Zellen erzielen, wohl aber stellten sich die LANGENDORFFSchen Zellen sehr deutlich dar, wie sie z. B. in einer Basedow-Schilddrüse reichlich vorhanden waren (Abb. 12).

Auch in Adenomen waren keine parafollikulären Zellen darstellbar. Ich (8) konnte aber in Adenomen von 3 Fällen eine starke Silberimprägnation fast aller Follikelepithelien erzielen. Es handelte sich um jugendliche weibliche Individuen, aus deren Vorgesichte nur bemerkenswert ist, daß ein Kropf trotz aller internen Behandlungsversuche nicht zurückging und deshalb operiert wurde. Makroskopisch war in dem Operationsmaterial nur der Befund einer Struma nodosa zu erheben, wobei vielleicht die parenchymatöse Beschaffenheit der einzelnen Knoten etwas auffiel. Im H.-E.-Schnitt zeigten die Folikel-epithelien der Knoten ein blasses, sehr feinkörniges Protoplasma, das zum Teil eine wabige, wie geschrumpfte Beschaffenheit aufwies (Abb. 13a). Bei BESTscher Glykogenfärbung ließen sich denn auch in einzelnen Zellen reichlich Glykogentropfen nachweisen, so daß man wohl zu der Annahme berechtigt ist, daß bei entsprechender Fixierung ein reichlicherer Glykogengehalt hätte festgestellt werden können. Bei Silberimprägnation nach GROS-SCHULTZE im Gefrierschnitt zeigte sich, daß alle diese Epithelien dicht mit schwarz imprägnierten Körnchen erfüllt



a



b

Abb. 12 a u. b. Menschliche Basedow-Schilddrüse (OP. 273/50). Die LANGENDORFFSchen Kolloidzellen mit der MASSONSchen Trichromfärbung (a) dunkelrot (im Bilde schwarz) bei Silberimpregnation nach GROS-SCHULTZE (b) geschwärzt.

waren (Abb. 13 c), die in den umgebenden verdrängten Anteilen des normalen Schilddrüsengewebes fehlten. Eine Imprägnation nach BODIAN war negativ.

Es gibt somit eine schon bei gewöhnlicher Färbung erkennbare Art von Schilddrüsenadenomen, die bei Imprägnation nach GROS-SCHULTZE so gut wie ausschließlich aus argyrophilen Zellen bestehen. Bemerkens-

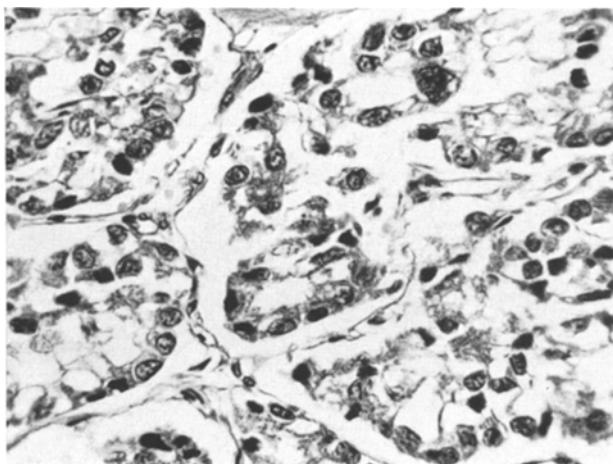


Abb. 13 a.

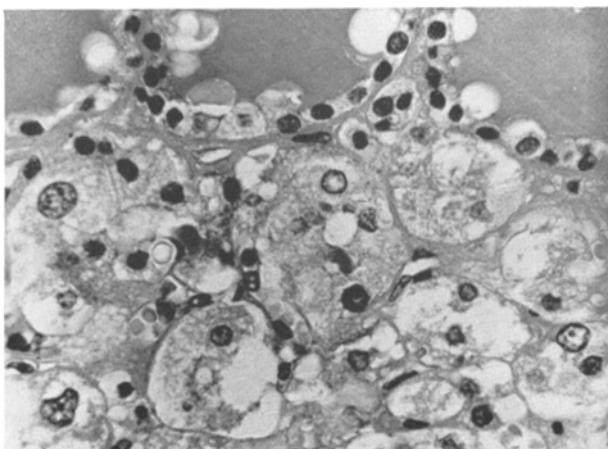


Abb. 13 b.

wert ist, daß in der normalen Schilddrüse des Menschen kein Analogon dieser Zellen zu finden war. Über die klinische Bedeutung dieser Adenome ist einstweilen nichts Sichereres auszusagen. Die betreffenden Kranken verließen nach der Operation geheilt das Krankenhaus.

FEYRTER (3) und seine Schüler haben mit dem verbesserten Verfahren von GROS-SCHULTZE noch an zahlreichen Orten und Zellen

positive Resultate erzielt, wie Prostatacarcinom, abführende Harnwege, worüber FEYRTER (5) neuerdings zusammenfassend berichtet.

Einen interessanten Befund konnte VOGLER (FEYRTER) mit einer etwas abgeänderten Silberimprägnation nach GROS-SCHULTZE an der Mamma erheben. Es gelang ihr, Wucherungen des Myothels an Ausführungsgängen zu imprägnieren, wie ich (6) sie seinerzeit beschrieben habe. Mir ist dies trotz zahlreicher Versuche nie gelungen. Entweder lag das an den Unvollkommenheiten meiner Imprägnationstechnik —

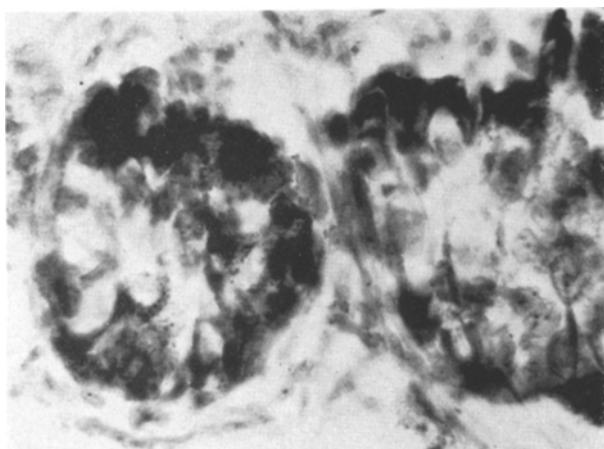


Abb. 13 c.

Abb. 13 a-c. Zwei Fälle von eigenständlichen bei Silberimprägnation nach GROS-SCHULTZE argyrophen Schildrüsenadenomen. Operationsmaterial, formolfixiert. a 12jähriges Mädchen (EP. 3416/49). Hämatoxylin-Eosin. Der lichtungswärts gelegene Abschnitt der Epithelzellen offenbar infolge größeren Wassergehaltes stark geschrumpft. b 19jähriges Mädchen (EP. 2506/50). Hämatoxylin-Eosin. Die Epithelzellen groß. Ihr Protoplasma teils feinkörnig, teils stark geschrumpft; oben kolloidhaltige Follikel mit gewöhnlichem Epithel ausgekleidet. c wie a: Silberimprägnation nach GROS-SCHULTZE am Gefrierschnitt. Kräftig imprägnierte Körnchen besonders im basalen Teil der Epithelzellen.

obwohl ich mich genau an die Vorschrift VOGLERS hielt — oder es sind nicht alle derartige Wucherungen imprägnierbar. Übrigens hat SKORPIL darauf hingewiesen, daß die Myothelen der Mamma sich auch nach der Gold-Sublimat-Methode von CAJAL imprägnieren lassen.

Der Kreis der mit dem GROS-SCHULTZESCHEN Verfahren zu imprägnierenden Zellen ist also bedeutend größer als der von der BODIANSCHEN Methode erfaßten. Wie mir aber meine Erfahrungen an der Mamma gezeigt haben, ist die Imprägnierung dieser Zellen nicht so leicht und regelmäßig zu erzielen. Wie dem aber auch sei, das für die Wertung des positiven Ausfalls der BODIANSCHEN Methode hinsichtlich Gleichheit oder Ähnlichkeit der darstellbaren Zellen Gesagte wird auch für den von der GROS-SCHULTZESCHEN Methode erfaßten weiteren Kreis von Strukturen als zutreffend angesehen werden müssen.

Zusammenfassung.

Nach dem Vorgang von ROMEIS kann man argentaffine und argyrophile Zellen unterscheiden. Die argentaffinen Zellen sind für sich allein imstande, Silber aus einer ammoniakalischen Silberlösung zu reduzieren („cellules argento-réductrices“ von MASSON), die argyophilen Zellen erst nach Zusatz eines Reduktionsmittels.

Mit einem geringgradig abgeänderten Silberimprägnationsverfahren von BODIAN kann man an Paraffinschnitten formolfixierten menschlichen Materials einen engen, wohl umschriebenen Kreis von argyophilen Epithelzellen abstecken.

1. Die argyophilen Zellen des *Darmes* erweisen sich zu einem verschieden großen Anteil (etwa um 50%) auch als argentaffin; daneben gibt es aber auch bloß argentaffine Zellen im Darm, wenn auch in geringer Zahl.

2. Im *Magen* überwiegen die bloß argyophilen Zellen bei weitem die auch argentaffinen. In scirrhösen Magencarcinomen und ihren Metastasen kann man oft argyophile Zellen nachweisen.

3. Die Glucagon bildenden A-Zellen der *LANGERHANSSEN Inseln* sind auch bei Anwendung der Silberimprägnation nach BODIAN argyophil. In einem Fall von Inselcarcinom enthielten die meisten Zellen argyophile Körnchen, ahmten darin also die A-Zellen der Inseln nach. Eine Gleichsetzung der A-Zellen der Inseln mit den argyophilen Zellen des Magens erscheint verfrüht.

4. Das *Nebennierenmark* sowie die Zellen der Phäochromocytome sind argyophil, desgleichen die Zellen des *ZUCKERKANDLSchen Organs* und der Carotisdrüse.

5. In der *Hypophyse* lassen sich verschiedene Typen argyphiler Zellen unterscheiden, deren Menge nach Alter und Geschlecht verschieden ist.

6. Solide Epithelsprossen in geschrumpften *Lungen*, welche vielfach als beginnende Bronchialcarcinome aufgefaßt wurden, sind argyophil; unter den Tumoren der Lunge enthält nur das Bronchuscarcinoïd gelegentlich argyophile Zellen.

7. In der menschlichen *Schilddrüse* finden sich keine argyophilen Zellen. Dagegen erwiesen sich die von BABER, HÜRTHLE und NONIDEZ beschriebenen parafollikulären Zellen der Hundeschilddrüse als argyophil.

8. In der *Prostata* sind die von PRETL beschriebenen argentaffinen Zellen auch argyophil.

Mit der von FEYRTER (4) und anderen verbesserten Silberimprägnationsmethode nach GROS-SCHULTZE erweist sich ein größerer Kreis von Zellen als argyophil als bei Anwendung der BODIANSchen Methode. In der Schilddrüse werden z. B. die Kolloidzellen von LANGENDORFF imprägniert. Es gibt auch gewisse Adenome der Schilddrüse, die bei

Anwendung dieser Methode so gut wie ausschließlich aus argyrophilen Zellen bestehen.

Während die Argentaffinität histochemische Rückschlüsse erlaubt, enthüllt die Argyrophilie nur eine gemeinsame Eigenschaft sonst in ihrer Funktion recht verschiedener Zellen, berechtigt also, für sich allein betrachtet, nicht dazu, alle diese Zellen in ein näheres Verwandtschaftsverhältnis zu bringen.

Literatur¹.

- ALLARA: Z. Zellforschg **29**, 138 (1939). — ALTMANN: Beitr. path. Anat. **104**, 421 (1940). — BARGMANN: Z. Zellforschg **29**, 562 (1939). — BERT u. B. FISCHER: Frankf. Z. Path. **6**, 27 (1910). — BURKL: Acta anat. (Basel) **12**, 318 (1951). — CAPPELLI e STIGLIANI: Arch. de Vecchi **10**, 1 (1948). — CERANKE u. FEYRTER: Wien. Z. inn. Med. **29**, 47 (1948). — CLARA: Z. Anat. **30**, 240 (1933). — CORDIER: C. r. Soc. Biol. Paris **58** (1923). — DAWSON: (1) Anat. Rec. **89**, 287 (1944). — (2) Anat. Rec. **91**, 53 (1945). — (3) Anat. Rec. **100**, 319 (1948). — DAWSON and BARNETT: Stain Technol. **19**, 115 (1944). — DAWSON and MOYER: Anat. Rec. **100**, 493 (1948). — ERÖS: (1) Frankf. Z. Path. **36**, 402 (1928). — (2) Wien. klin. Wschr. **1933**, 1119, 1227. — (3) Frankf. Z. Path. **40**, 155 (1930). — ERSPAMER: (1) Virchows Arch. **297**, 70 (1936). — (2) Anat. Anz. **86**, 379 (1938). — (3) Z. Anat. u. Entw.gesch. **109**, 586 (1939). — FERNER: (1) Virchows Arch. **309**, 87 (1942). — (2) Klin. Wschr. **1948**, 481. — (3) Virchows Arch. **319**, 390 (1951). — (4) Klin. Wschr. **1951**, 397. — FEYRTER: (1) Über diffus endokrine epithelialie Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — (2) Erg. Path. **36**, 3 (1943). — (3) Verh. dtsch. path. Ges. **33**, 155 (1949). — (4) Verh. dtsch. path. Ges. **1951**. — (5) Z. mikrosk. anat. Forschg **57**, 324 (1952). — FEYRTER u. UNNA: Virchows Arch. **298**, 187 (1936). — FINGERLAND: Virchows Arch. **309**, 218 (1942). — FRÖHLICH: Frankf. Z. Path. **60**, 517 (1949). — GAEDE u. FERNER: Klin. Wschr. **1950**, 621. — GILLMANN, J.: S. afric. J. med. Sci. **7**, 144 (1942). — GOMORI: (1) Arch. of Path. **45**, 48 (1948). — (2) Ann. N. Y. Acad. Sci. **50**, 968 (1950). — GUINAND-DONIOL: Six cas de dysporie enterobroncho-pancréatique. Thèse Genève. 1949. — HAMPERL: (1) Z. mikrosk.-anat. Forschg **5**, 506 (1925). — (2) Virchows Arch. **266**, 509 (1927). — (3) Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 333. — (4) Virchows Arch. **286**, 811 (1932). — (5) Virchows Arch. **300**, 46 (1937). — (6) Virchows Arch. **305**, 171 (1939). — (7) Arch. of Path. **49**, 563 (1950). — (8) Internat. Krebskongr. Paris 1950. — HELLMWEG: (1) Z. Zellforschg **36**, 349 (1951). — (2) Z. Zellforschg **36**, 546 (1952). — HOFMANN: Virchows Arch. **300**, 466 (1937). — HOLLEY, S. W.: Mil. Surg. **99**, 528 (1946). — HULTQUIST: Gastroenterology **71**, 193 (1946). — HULTQUIST, DAHLÉN u. HELANDER: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **11**, 570 (1948). — HULTQUIST u. TEGNÉR: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **12**, 47 (1949). — JACOBSON: J. of Path. **49**, 1 (1939). — JÄRVI: Virchows Arch. **312**, 547 (1944). — MASSON: (1) Trans. roy. Soc. Canada, Sect. V Biol. Sci. **26**, 45 (1932). — (2) N. Y. Acad. of Sci. **4**, 15 (1948). — MASSON and MARTIN: Zit. nach MASSON, Amer. J. Path. **4**, 181 (1928). — MASSON and SIMARD: Trans. roy. Soc. Canada, Sect. V Biol. Sci. **1932**, 127. — MOHNKE u. HAGEMANN: Klin. Wschr. **1951**, 673. — NONIDEZ: Anat. Rec. **53**, 339 (1932). — PEARSE: J. clin. Path. **4**, 1 (1951). — PETERSEN, HUNTER and SNEEDEN: Cancer **2**, 991 (1949). — PINCUS: (1) J. clin. Endocrin. **10**, 556 (1950). — (2) Proc. Amer. Diab. Assoc. **9**, 39 (1950). — PRETL:

¹ Das Schriftenverzeichnis zitiert nur die neueren im Text erwähnten Arbeiten, aus denen man leicht Angaben über die ältere Literatur entnehmen kann.

Virchows Arch. **312**, 392 (1944). — PRINZ: Beitr. path. Anat. **111**, 313 (1951). — ROMEIS: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München u. Berlin: R. Oldenbourg 1943. — SAFAR: Frankf. Z. Path. **61**, 371 (1950). — SELBERG: Klin. Wschr. **1941**, 1271. — SHARPLES, W.: Anat. Rec. **91**, 237 (1945). — SKORPIL: Allgemeine und spezielle Pathologie der Geschwülste. (tschechisch). Prag 1950. — SPAIN and PARSONENT: Cancer **4**, 277 (1951). — STEWART u. ALLISON: J. Path. **55**, 105 (1943). — STOUT: Amer. J. Path. **18**, 993 (1942). — SUTHERLAND and DE DUVE: J. of biol. Chem. **175**, 663 (1948). — TERBRÜGGEN: Virchows Arch. **315**, 407 (1948). — THOMAS: Anat. Rec. **89**, 461 (1947). — UGGERI: Z. Zellforschg **28**, 648 (1938). — VIALLI u. ERSPAMER: Z. Zellforschg **29**, 487 (1939). — VOGLER: Klin. Med. (Wien) **2**, 159 (1947). — WIRTS and BRECKENRIDGE: Gastroenterology **12**, 682 (1948). — WOMACK and GRAHAM: Arch. of Path. **17**, 645 (1941).

Prof. Dr. H. HAMPERL, Marburg a. d. Lahn,
Pathologisches Institut der Universität.