

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. F. FEYRTER).

Über den Phosphatasegehalt der Prostata und ihrer epithelialen Geschwülste.

Von

H. F. GELLER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. September 1953.)

Einleitung.

Das Carcinoma prostatae des Menschen erscheint unter dem Gesichtswinkel der Phosphatase bekanntlich sehr bemerkenswert, 1. insofern, als sich das Krebsgewebe selbst als reich an saurer Phosphatase erweist (GOMORI) und 2. insofern, als die saure Phosphatase im Serum der an Prostatacarcinom Erkrankten stets sehr erheblich vermehrt erscheint und zwar besonders dann, wenn es sich um Fälle mit Metastasen handelt (RAABE). Angaben über die histochemisch nachweisbare Phosphatase in der Prostata des Menschen *unter musterhaften Bedingungen*, sei es der alkalischen, sei es der sauren, liegen nur sehr spärlich im Schrifttum vor, nämlich soweit ich gesehen habe, überhaupt nur von GOMORI, und auch diese Angaben sind kurz. Sie lauten: Die alkalische Phosphatase findet sich in der Prostata des Menschen hauptsächlich in den Capillarwänden, wenngleich geringe Mengen auch im Drüsenepithel gefunden werden. Saure Phosphatase findet sich nur im Drüsenepithel und im Sekret der Lichtung. Die Menge der sauren Phosphatase ist so groß, daß man manchmal mit dem bloßen Auge eine Reaktion bereits nach 20 min Bebrütung sieht. Über den Phosphatasegehalt der Prostata *unter krankhaften Verhältnissen* macht GOMORI folgende Angaben: Bei der Prostatahypertrophie erscheinen in einigen der erweiterten Drüsen, sowohl die abgeplatteten Epithelzellen wie auch das Sekret in den Lichtungen der Drüsen außerordentlich reich an saurer Phosphatase. Vom Verhalten der alkalischen Phosphatase erwähnt er nur, daß die Capillaren positiv sind. GOMORI hat sich bei den Untersuchungen der Prostata fast nur mit der sauren Phosphatase beschäftigt. Die von ihm untersuchten 8 Fälle von Prostatacarcinom waren mit Ausnahme eines Falles bei der Untersuchung auf saure Phosphatase positiv. Sie zeigten beträchtliche Mengen saurer Phosphatase sowohl im Primärtumor wie auch, wenn überhaupt eine Reaktion vorhanden war, in seinen Metastasen.

Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhange die Feststellung GOMORIS, daß sich saure Phosphatase auch in den Carcinomen anderer Organe nachweisen

läßt, z. B. nicht weniger häufig auch in Magencarcinomen, und weiterhin bemerkenswert erscheint im vorliegenden Zusammenhang die Feststellung GOMORIS, daß der Gehalt des Carcinoms an saurer Phosphatase nicht vom Typus des Carcinoms abhängt, insofern als sich z. B. von 4 Pflasterepithelcarcinomen der Mundhöhle 2 als positiv und 2 als negativ erwiesen.

Bei den Untersuchungen von EGER und mir über den Phosphatasegehalt der Rattenleber und über den Einfluß der Nebenschilddrüsen auf die Phosphatasen der Rattennieren haben wir gesehen, wie wichtig es ist, bei Untersuchungen über den Fermentgehalt von Geweben, in Befolgung einer allgemeinen Empfehlung FEYRTERS, vom nativen Gefrierschnitt, d. h. Gefrierschnitt unfixierter Gewebe, auszugehen. Die Ergebnisse waren am nativen Gefrierschnitt andere als an Paraffinschnitten fixierten Untersuchungsgutes, und wir vertreten den Standpunkt, daß ganz allgemein für die Beantwortung der Frage eines etwaigen Fermentgehaltes der Befund am unfixierten Gewebe maßgebend ist. Es war daher für mich von besonderem Interesse die einschlägigen Verhältnisse an der Prostata unter Anwendung des gleichen Untersuchungsganges, den EGER und ich bei unseren Untersuchungen über die Phosphatase der Rattenleber und der Rattenniere angewandt haben, zu studieren.

Mein Untersuchungsgut umfaßt 7 Fälle von Prostatahypertrophie und 5 Fälle von Prostatacarcinom des Menschen. Zu Vergleichszwecken habe ich die Prostata des Hundes herangezogen.

1. Die Verhältnisse bei der Prostatahypertrophie des Menschen.

Ich schicke voraus, daß ich normale Prostatae vom Menschen naturgemäß nicht in Form von *Operaten* untersuchen konnte, aber in den operativ gewonnenen Stücken von Prostatahypertrophie fanden sich zwischen den knotigen Hyperplasien einige an der Wucherung nicht offenkundig beteiligte Drüsengfelder. Ich habe Unterschiede zwischen diesen Drüsengfeldern und den drüsigen Hyperplasien in eindrucksvoller Weise jedenfalls nicht gesichtet, so daß ich im Folgenden über normales und hyperplastisches Epithel unter einem spreche.

Auf die Untersuchung von Leichenöffnungsgut ließ ich mich in Anbetracht der unüberblickbaren Vorgänge bei der postmortalen Autolyse im allgemeinen nicht ein. Lediglich ein Fall von Prostatacarcinom mit Metastasen wurde im Sezierraum gewonnen und bearbeitet.

a) Alkalische Phosphatase.

Die Phosphatasereaktion wurde 1. an nativen Gefrierschnitten, 2. an nativen, nachträglich in Alkohol fixierten Gefrierschnitten und 3. an Paraffinschnitten alkoholfixierten Materials untersucht (s. Tabelle 1 und Abb. 1 und 2).

Der Unterschied im Ausfall der Reaktion ist groß. Am nativen Gefrierschnitt zeigt schon nach kurzer Bebrütung das Epithel zahlreicher Drüsenbläschen, das Sekret in der Lichtung und die Wandung prä- und postcapillärer Gefäße eine starke sog. Phosphataseaktivität, kaum jedoch die Capillaren (Abb. 1 und Tabelle 1). Umgekehrt zeigen am Paraffinschnitt alkoholfixierten Materials gerade die Capillaren eine

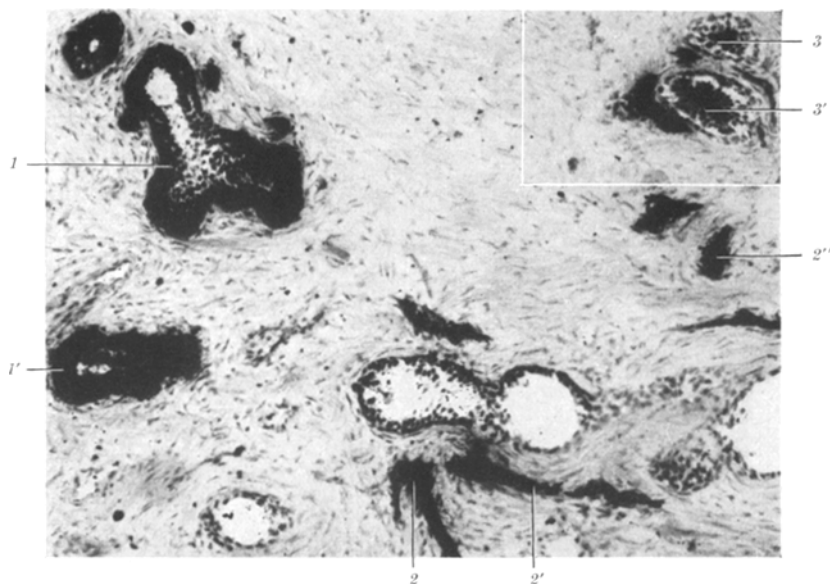


Abb. 1. Menschliche Prostata, von einem Fall mit Prostatahypertrophie. Reaktion auf alkalische Phosphatase am nativen Gefrierschnitt. Zweistündige Bebrütung, Vergrößerung 160fach. Stark positiv das Epithel zahlreicher Drüsenbläschen (1, 1'), die Wand prä- und postcapillärer Gefäße (z. B. bei 2, 2', 2''), das Sekret in der Lichtung (3, 3').

starke sog. Phosphataseaktivität, eine äußerst geringe jedoch das Epithel und die Wand prä- und postcapillärer Gefäße (Abb. 2). Ich vermag diese Unterschiede nicht zu erklären, jedenfalls nicht mit einer

Tabelle 1. Prostata des Menschen, von einem Fall mit Prostatahypertrophie.
Alkalische Phosphatase.

	Epithel	Sekret in der Lichtung	Präcapillare Arterien, postcapillare Venen	Capillaren
Nativer Gefrierschnitt	+++	+++	+++	(+)
Nativer, nachträglich in Alkohol fixierter Gefrierschnitt . . .	+++	—	+++	(+)
Paraffinschnitt alkoholfixierten Materials	(+)	—	—	+++

Änderung der sog. Phosphataseaktivität. Ich vermag nur festzustellen, daß der Ablauf der Reaktion jeweils abhängig von der Vorbehandlung des Materials erscheint.

Der Umstand, daß GOMORI nur an den Capillaren eine positive Reaktion auf alkalische Phosphatase sah, hängt meines Erachtens eben damit zusammen, daß er nur Paraffinschnitte alkoholfixierten Materials ausprobt.

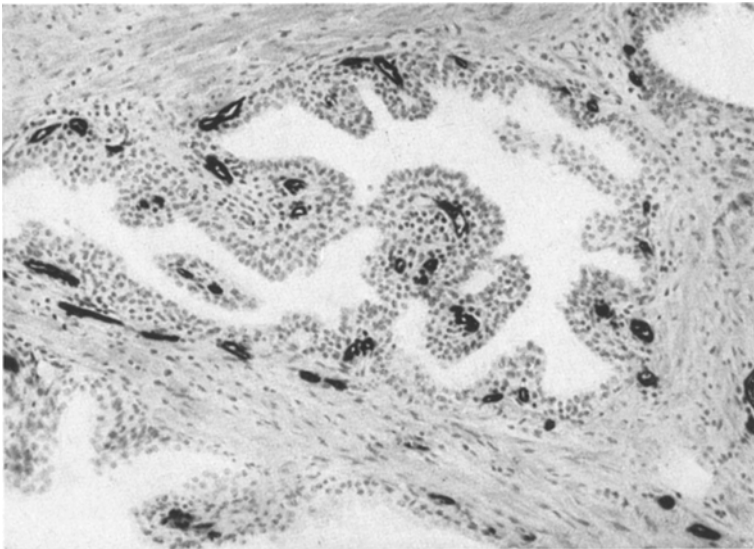


Abb. 2. Menschliche Prostata, von einem Fall mit Prostatahypertrophie. Reaktion auf alkalische Phosphatase am Paraffinschnitt alkoholfixierten Materials. Sechsstündige Bebrütung, Vergrößerung 160fach. Stark positiv die Wand der Capillaren.

Ein besonderes Verhalten der Hellen Zellen der Prostata (PRETL, FEYRTER) war nicht festzustellen.

Es versteht sich, daß durch diesen Befund die Besonderheit des Helle-Zellen-Systems der Prostata, die durch histochemische Untersuchungen anderer Art (FEYRTER) eindeutig erwiesen ist, nicht in Frage gestellt wird.

b) Saure Phosphatase.

Am nativen Gefrierschnitt läßt sich die Reaktion auf saure Phosphatase nicht durchführen, da sich auch ganz kurz bebrütete Schnitte beim Einbringen in Amoniumsulfid mit dichtest liegenden schwarzen Körnchen nach Art eines Niederschlages bedecken. Native, nachträglich in Aceton fixierte Gefrierschnitte sowie Paraffinschnitte acetontfixierten Materials zeigen eine positive Reaktion am Epithel und am freien Sekret nur mit dem Unterschiede, daß letztere bei kurzer gleichbleibender Bebrütung wesentlich schwächer ist und sich gegebenenfalls nur auf

die Innenzone beschränkt. In Flachschnitten dieser Art fällt wiederholt eine deutliche Schwärzung der Kittsubstanz zwischen den Epithelzellen auf (s. Abb. 3). Bei längerer Bebrütung der Paraffinschnitte kommt es auch in ihnen zu totaler Schwärzung des Epithels und des Sekretes (s. Tabelle 2).

Ein besonderes Verhalten des Helle-Zellen-Systems der Prostata war nicht festzustellen (s. oben) (Abb. 3 und Tabelle 2).

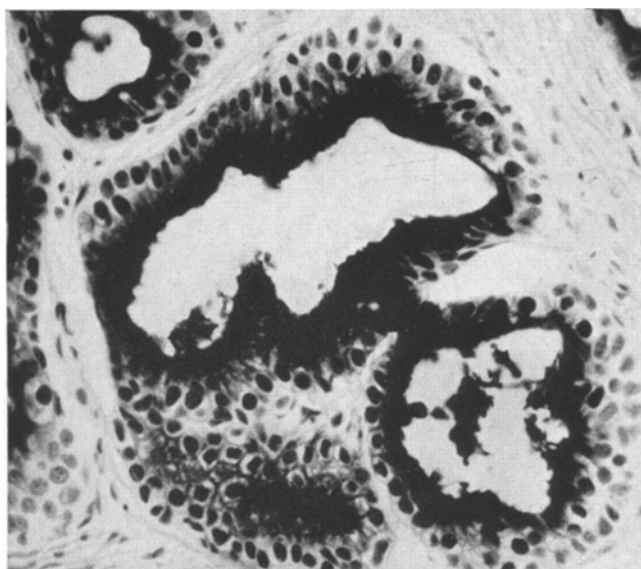


Abb. 3. Menschliche Prostata, von einem Fall mit Prostatahypertrophie. Reaktion auf saure Phosphatase am Paraffinschnitt acetonfixierten Materials. Zweistündige Bebrütung, Vergrößerung 390fach. Stark positiv das Epithel, das Sekret in der Lichtung.

Tabelle 2. *Prostata des Menschen, von einem Fall von Prostatahypertrophie. Saure Phosphatase.*

	Epithel	Sekret in der Lichtung	Gefäße
Nativer, nachträglich in Aceton fixierter Gefrierschnitt (bereits bei kurzer Bebrü- tungszeit)	+++	+++	—
Paraffinschnitt acetonfixierten Materials (erst nach längerer Bebrütungszeit) . .	+++	+++	—

2. Die Verhältnisse beim Prostatacarcinom des Menschen.

Die Prostatacarcinome, die ich auf ihre Phosphataseaktivität untersuchte, wurden in 4 Fällen als Operate und zwar als elektroresezierte sog. Späne bzw. in einem Falle (Carcinoma prostatae mit Lebermetastasen) im Seziersaal gewonnen.

a) Alkalische Phosphatase.

Die sog. Phosphataseaktivität wurde an zwei operierten und einem seziierten Fall 1. am nativen, nachträglich im Alkohol fixierten Gefrierschnitt und 2. an Paraffinschnitten alkoholfixierter Stücke untersucht.

Das Carcinomgewebe erwies sich stets als negativ, was wohl besonders zu betonen ist in Anbetracht der positiven Phosphatasereaktion, welche das Epithel der normalen sowie der hypertrophischen Prostata bei dem von mir angewandten Untersuchungsverfahren (nativer Gefrierschnitt und nachträglich in Alkohol fixierter Gefrierschnitt) zeigt.

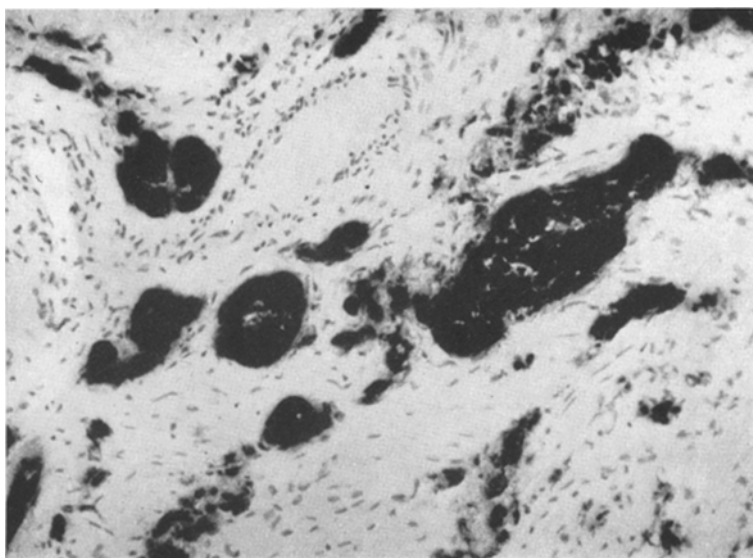


Abb. 4. Prostatacarcinom des Menschen. Reaktion auf saure Phosphatase am nativen, nachträglich acetonfixierten Gefrierschnitt. Einstündige Bebrütung, Vergrößerung 170fach. Stark positiv die Geschwulstzellen.

b) Saure Phosphatase.

Die Reaktion auf saure Phosphatase wurde an zwei operierten und einem seziierten Fall 1. an nativen Gefrierschnitten mit anschließender Acetonfixierung und 2. an Paraffinschnitten acetonfixierter Stücke angestellt. Das Carcinomgewebe erwies sich in allen Fällen als positiv, zum Teil schon nach kürzester Bebrütung (10 min) und in hohem Grade, zum Teil nur als schwach positiv (s. Abb. 4).

3. Vergleichende Untersuchungen an der Prostata des Hundes.

Ich habe mich bei meinen Untersuchungen am Menschen im großen und ganzen auf operativ gewonnenes Material beschränkt, es war, wie

oben dargelegt, auch zu Aussagen über das Verhalten normalen Prostatagewebes geeignet, da sich zwischen den krankhaften Wucherungserscheinungen immer auch mehr minder normale Felder ergaben. Gleichwohl habe ich zum Vergleich meine Untersuchungen auch auf die Prostata des Hundes ausgedehnt. Insgesamt wurde die Reaktion auf alkalische Phosphatase in 3 Fällen und auf saure Phosphatase in 2 Fällen ausprobt mit dem Ergebnis, daß sich am normalen Prostatagewebe des Hundes grundsätzlich die gleichen Befunde zeigten, wie wir sie für das normale Prostatagewebe des Menschen geschildert haben.

Zusammenfassung.

1. Das normale Epithel der Glandula prostatica erscheint (und ebenso das Epithel der hypertrophischen Prostata) im nativen Gefrierschnitt reich an alkalischer Phosphatase, ebenso die Wand prä- und postcapillärer Gefäße, nicht jedoch die Wand der Capillaren. In Paraffinschnitten alkoholfixierten Materials erscheint das Epithel negativ, ebenso die Wand prä- und postcapillärer Gefäße, hoch positiv hingegen die Wand der Capillaren. Nach den im Schrifttum herrschenden Vorstellungen müßte man annehmen, daß die Alkoholbehandlung (Alkoholfixation) die Phosphataseaktivität des Epithels sowie der Wandung prä- und postcapillärer Gefäße hemmt und die Phosphataseaktivität in der Wand der Capillaren, die im nativen Gefrierschnitt gar nicht vorhanden ist, enorm steigert. Diese Vorstellung befriedigt nicht.

2. Die Angabe GOMORIS über einen hohen Gehalt des Prostataepithels an saurer Phosphatase bestätigt sich.

3. Beim Carcinoma prostatae ist die Reaktion auf alkalische Phosphatase am Geschwulstgewebe negativ, auch in nativen Gefrierschnitten.

4. Die Angaben GOMORIS über einen hohen Gehalt an saurer Phosphatase des Geschwulstgewebes beim Carcinoma prostatae bestätigen sich. In Anbetracht des Reichtums auch anderer Carcinome an saurer Phosphatase genügt der positive Befund am Geschwulstgewebe des Carcinoma prostatae nicht, um den hohen Gehalt des Serums an saurer Phosphatase beim Carcinoma prostatae zu erklären. Ein Zusammenhang mit der Ansiedlung des Krebsgewebes in Lymphdrüsen und im Knochen erscheint möglich.

5. Histochemische Untersuchungen über den Fermentgehalt von Geweben müssen von nativen Gefrierschnitten ausgehen (FEYTER).

Literatur.

EGER, W., u. H. F. GELLER: Virchows Arch. **322**, 645 (1952). — Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **218**, 222 (1953). — FEYTER, F.: Z. mikrosk.-anat. Forsch.

562 H. F. GELLER: Phosphatasegehalt der Prostata und ihrer Geschwülste.

57, 324 (1951). — Virchows Arch. **320**, 564 (1951). — Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. Kap. VI, Histologisch-technische Fragen, S. 184. Wien: Wilhelm Maudrich 1951. — Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen, 2. Aufl. Wien: Wilhelm Maudrich 1953. — Verh. Dtsch. Ges. Path. 36. Tagg Freiburg 1952, S. 428. — GOMORI, G.: Arch. of Path. **32**, 189 (1941). — Amer. J. Clin. Path. **16** 347 (1946). — PRETL, K.: Virchows Arch. **312**, 392 (1944). — RAABE, S.: Z. Krebsforsch. **58**, 654 (1951/52).

Dr. H. F. GELLER, Klinik Herzoghöhe, Bayreuth.
